

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNEE 1934

---

THÈSE

N° 505

---

POUR

**LE DOCTORAT EN MEDECINE**

*(Diplôme d'Etat)*

PAR

**Louis-Henri-Marie FURIC**

Né le 25 novembre 1908, à Loqueffret (Finistère)

---

# Les Accidents des Sels d'Or

Considérations pharmacologiques, cliniques,  
pathogéniques et thérapeutiques

---

*Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur.*

---

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

---

1934



# **Les Accidents des Sels d'Or**

**Considérations pharmacologiques, cliniques, pathogéniques  
et thérapeutiques**



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNEE 1934

---

THÈSE

N°

---

POUR

**LE DOCTORAT EN MEDECINE**

*(Diplôme d'Etat)*

PAR

**Louis-Henri-Marie FURIC**

Né le 25 novembre 1908, à Loqueffret (Finistère)

---

# Les Accidents des Sels d'Or

Considérations pharmacologiques, cliniques,  
pathogéniques et thérapeutiques

---

*Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur.*

---

PARIS

**E. LE FRANÇOIS, EDITEUR**

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

---

1934

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN ..... G.<sup>e</sup> ROUSSY.

## I. — PROFESSEURS

|                                                                     | MM.                |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie .....                                                      | ROUVIÈRE.          |
| Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.            | PROUST.            |
| Physiologie .....                                                   | LÉON BINET.        |
| Physique médicale .....                                             | STROHL.            |
| Chimie médicale .....                                               | DESGREZ.           |
| Bactériologie .....                                                 | Robert DEBRÉ.      |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....                  | BRUMPT.            |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                         | BAUDOUIN.          |
| Pathologie médicale .....                                           | CLERC.             |
| Pathologie chirurgicale .....                                       | CHEVASSU.          |
| Anatomie pathologique .....                                         | ROUSSY.            |
| Histologie .....                                                    | CHAMPY.            |
| Pharmacologie et matière médicale .....                             | TIFFENEAU.         |
| Thérapeutique .....                                                 | LOEPER.            |
| Hygiène et médecine préventive .....                                | TANON.             |
| Médecine légale .....                                               | BALTHAZARD.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                    | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                          | FIESSINGER.        |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                      | Maurice VILLARET.  |
| Clinique médicale .....                                             | ACHARD.            |
|                                                                     | BESANÇON.          |
|                                                                     | CARNOT.            |
|                                                                     | Marcel LABBÉ.      |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....                    | LEREBoullet.       |
| Clinique des maladies des enfants .....                             | NOBÉCOURT.         |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..... | H. CLAUDE.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....               | GOUGEROT.          |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                      | GUILLAIN.          |
| Clinique des maladies infectieuses .....                            | LEMIERRE.          |
|                                                                     | CUNÉO.             |
| Clinique chirurgicale .....                                         | GOSSET.            |
|                                                                     | GRÉGOIRE.          |
|                                                                     | LENORMANT.         |
| Clinique ophtalmologique .....                                      | TERRIEN.           |
| Clinique urologique .....                                           | MARION.            |
|                                                                     | BRINDEAU.          |
| Clinique d'accouchements .....                                      | COUVELAIRE.        |
|                                                                     | JEANNIN.           |
| Clinique gynécologique .....                                        | J.-L. FAURE.       |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....                 | OMBREDANNE.        |
| Clinique thérapeutique médicale .....                               | RATHERY.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                             | LEMAITRE.          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                           | Pierre DUVAL.      |
| Clinique propédeutique .....                                        | SERGENT.           |
| Clinique de la Tuberculose .....                                    | Léon BERNARD.      |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....                | MATHIEU.           |
|                                                                     | HOVELACQUE.        |
| Professeurs sans chaire .....                                       | MULON.             |
|                                                                     | OLIVIER.           |
|                                                                     | VERNE.             |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiâtr.  
BÉNARD Henri. Pathologie médicale.  
BERNARD Et... Pathologie médicale.  
BOULIN ..... Pathologie médicale.  
BROCQ ..... Pathologie chirurgicale  
BULLIARD .... Histologie.  
CATHALA .... Pathologie médicale.  
CHABROL .... Pathologie médicale.  
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.  
DOGNON ..... Physique.  
DONZELOT .... Pathologie médicale.  
FEY ..... Urologie.  
GALLIARD .... Parasitologie.  
GASTINEL .... Bactériologie.  
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale  
DE GAUDART  
    d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale  
GAYET ..... Physiologie.  
GIROUD ..... Histologie.  
HAGUENAU ... Pathologie médicale.  
HALPHEN .... Oto-rhino-laryngologie.  
HAZARD ..... Pharmacologie.  
HUGUENIN .... Anatomie pathologique.  
JOANNON ..... Hygiène.  
LABBÉ Henri.. Chimie biologique.  
LACOMME .... Obstétrique.  
LANTUÉJOL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy. Pathologie médicale.  
LEMAIRE ..... Pathologie expériment.  
LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale  
M<sup>lle</sup> J. LÉVY .. Pharmacologie.  
LÉVY-VALENSI... Neurologie et Psychiâtr.  
MOREAU ..... Pathologie médicale.  
MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale  
MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
OBERLING .... Anatomie pathologique.  
PETIT-  
    DUTAILL'S. Pathologie chirurgicale  
PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.  
PORTES ..... Obstétrique.  
QUÉNU ..... Pathologie chirurgicale  
RICHET ..... Physiologie.  
SANNIÉ ..... Chimie biologique.  
SÉNÈQUE ..... Pathologie chirurgicale  
SÉZARY ..... Dermatologie et syphi-  
    ligraphie.  
TROISIER .... Pathologie expériment.  
TURPIN ..... Pathologie médicale.  
VALLÉRY-RADOT  
    (Pasteur) .. Pathologie médicale.  
VELTER ..... Ophthalmologie.  
VIGNES ..... Obstétrique.  
WILMOTH .... Pathologie chirurgicale

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE .... Pathologie chirurgicale.  
BUSQUET ..... Pharmacologie.  
CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX ..... Anatomie pathologique.  
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.  
ZIMMERN .... Physique.

## IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS

### DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

| MM.            |                      | MM.           |                          |
|----------------|----------------------|---------------|--------------------------|
| ABRAMI .....   | } Clinique médicale. | GUÉNIOT ..... | } Clinique obstétricale. |
| AUBERTIN ..... |                      | LE LORIER ... |                          |
| BRULÉ .....    |                      | LÉVY-SOLAL .. |                          |
| CHIRAY .....   |                      | METZGER ..... |                          |
| DUVOIR .....   |                      |               |                          |
| HARVIER .....  |                      |               |                          |
| LIAN .....     |                      |               |                          |

MM.

|                |                          |
|----------------|--------------------------|
| BASSET .....   | } Clinique chirurgicale. |
| CADENAT .....  |                          |
| HEITZ-BOYER .. |                          |
| MOCQUOT .....  |                          |
| MOURE .....    |                          |
| SCHWARTZ ...   |                          |

## V. — CHARGÉS DE COURS

| MM.                 |                      |
|---------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agt. | Education physique.  |
| FREY .....          | Stomatologie.        |
| LEDOUX-LEBARD ....  | Radiologie clinique. |
| WEIL-HALLÉ .....    | Puériculture.        |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Thérapeutique  
à la Faculté de Médecine de Paris,  
Médecin de l'Hôpital de la Pitié,  
Officier de la Légion d'Honneur.

AU PROFESSEUR ALPHONSE PELLÉ

ET

A TOUS NOS MAÎTRES  
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE  
DE RENNES



# SOMMAIRE

---

## CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION.

## CHAPITRE II

HISTORIQUE.

## CHAPITRE III

ÉLÉMENTS DE PHARMACOLOGIE.

## CHAPITRE IV

DESCRIPTION CLINIQUE.

Conditions étiologiques générales.

Accidents généraux :

Crise nitritoïde.

Fièvre.

Accidents locaux :

Accidents cutanés.

— muqueux.

— digestifs.

— rénaux.

— nerveux.

— sanguins.

— pulmonaires.

Evolution générale.

## CHAPITRE V

### MÉCANISME ET PATHOGÉNIE.

Généralité.

Intoxication :

sels dangereux.  
doses excessives.  
impuretés.

Biotropisme :

direct.  
indirect.

Intolérance.

## CHAPITRE VI

### PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT :

Indications relatives.  
Choix du médicament.  
Surveillance.  
Traitement.

## CHAPITRE VII

OBSERVATIONS.

## CHAPITRE VIII

CONCLUSIONS.

## CHAPITRE IX

BIBLIOGRAPHIE.

## CHAPITRE PREMIER

### INTRODUCTION

Bien que les plus grands noms de la médecine française, les phtisiologues les plus qualifiés, aient pris position au sujet du problème de l'emploi des sels d'or, celui-ci n'est pas résolu. Les uns ont adopté et défendu avec enthousiasme la thérapeutique aurique et on leur objecte les accidents consécutifs aux injections ; les autres on rejeté la méthode d'une manière aussi formelle et on leur oppose les brillants résultats obtenus par les premiers.

Le problème est celui de toutes les thérapeutiques nouvelles : apportent-elles plus de soulagement aux malades qu'elles ne comportent de risques ? On voit que sous cet aspect la question paraît simple. Pour y répondre, il suffit d'étudier deux ordres de faits :

1° D'une part, pouvoir juger comparativement des malades traités par les sels d'or associés aux moyens usuels et, d'autre part, des malades traités par les moyens classiques seuls.

2° D'autre part, étudier les accidents des sels d'or dont il faut analyser les symptômes et interpréter la pathogénie.

Ce n'est que le rapprochement de ces deux études

qui permettra d'élucider le problème posé. Nous nous bornerons à étudier la deuxième partie du problème, relativement plus facile puisqu'il s'agit de pathologie provoquée et que, par ce fait même, on sera, au moins théoriquement, dans les meilleures conditions possibles pour observer les phénomènes. D'autre part, cette pathologie provoquée a fait l'objet, ces dernières années, d'études nombreuses, faites surtout à l'occasion du traitement de la syphilis, mais qui se montrent immédiatement applicables aux sels d'or.

Dans l'ordre pathogénique aussi bien que dans l'ordre clinique, la comparaison est intéressante, elle entraîne des conséquences pratiques dont nous verrons l'intérêt dans ce travail. Force nous est cependant de signaler que nous avons été conduits à une conclusion assez pessimiste : si les précisions d'ordre pathogénique que nous apportons — après des maîtres éminents — sont plutôt rassurantes, nous devons cependant souligner que les sels d'or sont capables de déclencher des accidents de la plus haute gravité et que nous sommes encore très mal armés contre ceux-ci.

Envisagées à un autre point de vue, les observations apportées prennent une valeur expérimentale. Elles méritent de retenir longuement l'attention, d'autant qu'on peut considérer comme probable que de nombreux domaines de la pathologie spontanée se trouveront éclairés par ces études. Enfin, l'étude même des accidents de l'aurothérapie en dehors de la tuberculose montre bien le caractère fondamental

du terrain dans la génèse des troubles observés ; c'est, à l'heure actuelle, le plus important des chemins dans lequel semble s'engager l'étude des accidents de la chrysothérapie, et du même coup des accidents de toutes les chimiothérapies.



## CHAPITRE II

### HISTORIQUE

L'histoire de l'emploi des sels d'or en thérapeutique est entièrement rattachée au traitement de la tuberculose, les autres indications des sels d'or n'ont été préconisées que récemment et d'une manière limitée. Les accidents ont été observés dans toutes les catégories de malades traités. L'action possible de l'or contre la tuberculose fut signalée pour la première fois par Robert Koch, qui affirma l'effet inhibiteur tout à fait extraordinaire du cyanure d'or, même au millionième, sur les cultures pures du bacille de la tuberculose. Ce fut cette affirmation sensationnelle qui dirigea les chercheurs vers l'étude de nouvelles combinaisons auriques. On sait que l'affirmation de Koch a été contestée par un nombre appréciable d'expérimentateurs très sérieux et que d'une manière générale le pouvoir antiseptique particulier des sels d'or est assez discuté.

La première substance expérimentée médicalement fut l'hyposulfite double d'or et de sodium qui avait été découvert par FORDOS et GELIS et décrit par eux dès le mois de septembre 1843, dans un mémoire à l'Académie Royale des Sciences. Ce sel devait rester

80 ans sans qu'on pensât à l'utiliser en médecine. Ce n'est qu'en 1924, en effet, qu'il fut préconisé comme médicament de la tuberculose.

En réalité, dès 1912, A. FELDT a commencé à étudier l'action de l'or sur la tuberculose ; Feldt montra l'importance de la présence, à côté de l'or, d'un atome de soufre, c'est-à-dire que son œuvre prépare les travaux du Professeur HOLGER-MOLLGAARD, Directeur du Laboratoire de Physiologie de l'Institut Royal de Copenhague, et sa retentissante communication de 1924 à la Société Danoise de Médecine Interne où il venait témoigner des résultats obtenus par l'emploi de différents sels d'or et affirmer sa préférence motivée pour l'hyposulfite double d'or et de sodium, auquel il donnait le nom de Sanocrysiné. Deux jours plus tard, le 2 octobre 1924, Knud SÉCHER présentait devant la même Société savante plusieurs malades traités par la méthode de MOLLGAARD. Immédiatement la méthode connut une vogue extraordinaire et, sur la demande même de MOLLGAARD, on créa en France, en Allemagne, au Japon, des Comités de la Sanocrysiné destinés à en apprécier les effets.

A l'heure actuelle, ceux-ci sont encore discutés, très importants pour les uns, nuls pour les autres, bien que depuis dix ans l'industrie chimique ait livré aux médecins et aux expérimentateurs des sels d'or nombreux et très étudiés.

Dès le début de l'emploi des sels d'or, des accidents ont été signalés. Dès 1906, GILBERT et DEVAL, étudiant à un point de vue purement expérimental l'hyposul-

fite double d'or et de sodium, avaient constaté des lésions profondes des reins des animaux d'expérience ; ces recherches inédites tombèrent d'ailleurs dans l'oubli.

MOLLGAARD avait publié, après sa communication à la Société Danoise de Médecine Interne, un livre intitulé : « Chemotherapy of tuberculosis », où il exposait sa théorie et ses expériences sur l'animal. C'est dans les publications immédiatement postérieures qu'il signala que les doses thérapeutiques étaient très voisines des doses toxiques. La Sanocrysine essayée chez des tuberculeux pulmonaires avait déjà donné des accidents nombreux. WÜRTZEN, Knud FABER signalaient des accidents. Ceux-ci furent à nouveau dénoncés par les commissions d'études des différents pays. HINAULT, AMEUILLE, MOLLARD, DUMAREST et de très nombreux auteurs étudièrent ces accidents ou en rapportèrent des observations. HINAULT et MOLLARD en ont publié une étude d'ensemble dans leur livre sur le traitement aurique de la tuberculose. Dans la collection des monographies publiées sous la direction du Professeur RATHERY, et consacrée aux thérapeutiques nouvelles, Julien MARIE a abordé la question avec toute l'autorité d'un phthisiologue éclairé. ALBEAUX-FERNET en a fait une étude analytique qu'il a publiée dans la *Science Médicale Pratique*, et l'abondante bibliographie qu'il donne montre assez l'importance de ces accidents.

Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire le passage du travail d'ALBEAUX-FERNET où celui-ci si-

gnale les différents types d'accidents observés et les principaux auteurs qui les ont décrits.

« Les manifestations cutanées, dit-il, ont été groupées par LEBEUF et MOLLARD, par GOUGEROT et Jean WEILL ; on doit à GOUGEROT la présentation de nombreuses aurides ; les thèses de ASDERY, de GARDERET leur sont consacrées.

Les troubles hépathiques ont été étudiés dans leur ensemble par DUMAREST et ses collaborateurs.

Et. BERNARD et A. ROSSIER ont publié récemment une étude sur la néphrite aurique dont l'étude expérimentale a été faite par PASTEUR-VALERY-RADOT, E. GILBRIN et M<sup>lle</sup> GAUTHIER-VILLARS.

Les altérations sanguines ont été l'objet de plusieurs revues générales, parmi lesquelles nous citerons celles de P.-E. WEILL et BOUSSER, d'AMEUILLE et BRAILLON.

Les manifestations nerveuses ont été étudiées par Th. ALAJOUANINE, MAURIC et FAUVERT.

L'étude des accidents eux-mêmes a été faite au cours de ces dernières années par AMEUILLE et HINAULT ; DUMAREST, MOLLARD, PAVIE et P. LEFÈVRE.

Nous ne saurions terminer l'exposé de cette partie de la question, sans rappeler l'attitude très ferme et très vigoureuse du Professeur E. SERGENT, qui a toujours dénoncé l'inefficacité des sels d'or contre la tuberculose et la gravité des accidents provoqués. Il est juste de dire que, s'étant fait une conviction au cours des premiers essais de chrysothérapie en France (le Professeur SERGENT faisait partie du Comité d'étude de la Sanocrysine), il en a cessé l'emploi et que son

opinion actuelle est surtout fondée sur les observations des autres auteurs.

.....

Les premières de ces publications étaient orientées dans un unique sens de recherches, un seul mécanisme, une seule pathogénie était invoquée pour rendre compte des accidents observés : seule l'intoxication pouvait donner les troubles que le traitement provoquait chez les patients. Cette notion explique qu'aucsi bien les auteurs danois que les auteurs allemands, français, aient cherché avant tout à diminuer les doses, à employer des médicaments purifiés, à trouver des formules nouvelles où la molécule d'or soit mieux dissimulée. Les recherches entreprises dans ce sens ne donnèrent que des résultats insuffisants. L'étude des doses fixa vite des règles posologiques ; la pureté du produit put être considérée comme parfaite ; la recherche de formules « moins toxiques » permit de découvrir des médicaments intéressants, certes, mais avec lesquels on vit reparaître les mêmes accidents.

C'est alors que les auteurs étudièrent deux modalités pathogéniques particulières qui donnaient, au moins à certains des accidents observés une valeur nouvelle. L'une de ces modalités a été défendue par MILIAN sous le nom de Biotropisme, l'autre par TZANCK sous le nom d'Intolérance.

Ces deux processus ont été l'un et l'autre étudiés à partir d'accidents survenus chez des syphilitiques traités par des arsénobenzènes, la simple observation dé-

montre que ces conceptions pathogéniques sont capables d'éclairer non seulement les accidents de l'arsénothérapie, mais encore ceux de la chimiothérapie en général et de l'aurothérapie en particulier. En 1932, Edwin SIDI expose dans sa thèse comment le processus d'intolérance peut être étendu à l'ensemble de la chimiothérapie, lui-même prévoit la place qui doit être réservée dans ce cadre aux accidents provoqués par l'or :

« Accidents de la chimiothérapie ! C'est un problème bien vaste et c'est à dessein que nous voulons l'envisager dans son ensemble, qu'il s'agisse du novar, de l'or, du bismuth, du mercure, etc., ce sont les mêmes hypothèses et les mêmes discussions que l'on retrouve pour chaque substance. » Il ajoute dans l'introduction de sa thèse : « Récemment, étudiant les accidents de la chrysothérapie, DUMAREST, MOLLARD, LEBEUF et PAVIE ont montré qu'il ne s'agissait que de la face aurique de la pathologie provoquée par la chimiothérapie. »

Cette opinion est également exprimée par LEBEUF et MOLLARD et en 1934 la complexité pathogénique des accidents de l'aurothérapie est à nouveau défendue par Michel ABEAUX-FERNET dans le travail que nous avons déjà signalé sur les accidents des sels d'or, travail que l'on peut considérer à l'heure actuelle comme un véritable résumé de la question, groupant tous les faits importants connus en France, et les travaux les plus précieux publiés à l'étranger.

On voit donc que les accidents des sels d'or ont été

considérés de manière assez différente, puisqu'ils ont été tout d'abord étudiés comme des phénomènes d'intoxication et qu'ils sont maintenant considérés comme des réactions de l'organisme vivant. Un tel changement dans l'orientation pathogénique est évidemment de nature à modifier l'attitude des auteurs dans l'emploi de ces médicaments. En réalité, il convient de souligner que même si on se rallie à l'hypothèse relativement favorable du biotropisme ou de l'intolérance, on n'en constate pas moins, à la suite de traitement par les sels d'or, un certain nombre d'accidents dont le pronostic devient grave quoi qu'on fasse. On conçoit jusqu'à quel point de tels faits engagent à la prudence.



## CHAPITRE III

### ÉLÉMENTS DE PHARMACOLOGIE

#### Étude chimique des sels d'or

L'intérêt de cette étude est évident, puisque tous les auteurs ont cherché d'abord, et pour ainsi dire d'une manière réflexe, dans la formule chimique des médicaments employés, l'explication des accidents observés. Cette idée est justifiée par certains faits, puisqu'en pratique l'étude biologique de substances chimiques voisines a permis, depuis longtemps, de déterminer, dans certains groupes de substances, le radical actif ou le radical nocif. De même que les propriétés physiques des carbures d'hydrogène varient avec le nombre d'atomes de carbone qu'ils renferment, de même les propriétés biologiques des dérivés de la malonyurée, par exemple, présentent des variations régulières en rapport avec les variations régulières de la formule de ces dérivés. Les travaux d'EHR-  
LICH sur les arsénobenzols ont permis de faire des constatations comparables. Le problème des sels d'or a été étudié d'une manière analogue, les expérimentateurs retenant surtout les considérations suivantes :

1° La solubilité dans l'eau et la diffusibilité du produit ;

2° L'état chimique de l'atome métallique qu'on s'est efforcé de « dissimuler » dans un complexe organique ;

3° La stabilité du sel ;

4° La lenteur d'élimination.

Rappelons que c'est la recherche de cette dernière propriété qui a conduit à l'étude des *excipients huileux*.

Nous reproduisons ici quelques-unes des formules des sels d'or les plus employées. Nous en indiquons également les propriétés physiques et chimiques et la posologie. Ces éléments nous paraissent nécessaires pour apprécier l'importance relative des doses d'or absorbées dans les différentes observations que nous avons réunies.

#### A. — LE THIOSULFATE D'OR ET DE SODIUM

Sanocrysine ou Crisalbine.



*Propriétés.* — Le thiosulfate double d'or et de sodium se présente sous forme de longues aiguilles d'un blanc neigeux, sa saveur est douce. Il est stable ; il se conserve très bien sous de l'éther anhydre dans un endroit frais et noir. Son point de fusion est inconnu, car il se décompose brusquement à 120°.

Il est très soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool

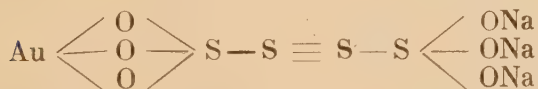
et l'éther. Sa solution aqueuse est presque neutre ; au bout de quelque temps, elle se colore et laisse déposer du sulfure d'or brun.

Les caractères chimiques de l'or sont masqués ; le thiosulfate d'or et de sodium n'est pas décomposé par le chlorure stanneux, le sulfate ferreux et l'acide oxalique ; il ne donne pas non plus les réactions des hyposulfites : les acides chlorhydrique et sulfurique ne produisent pas de dépôt de soufre.

MOLLGAARD pensait que l'or était attaché non au soufre, mais à l'oxygène, par trois valences et qu'il se dissociait de la façon suivante :



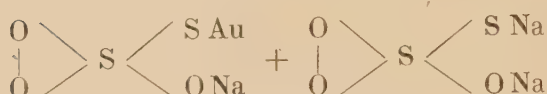
ce qui correspondrait à une formule de ce genre :



M. CLUSKEY et EICHELBERGER ont établi, comme FORDOS et GÉLIS, que l'or se trouve à l'état monovalent, puisque ce sel peut être préparé aussi bien avec les sels auriques que aureux (en réalité, c'est toujours par l'intermédiaire d'un sel aureux qui n'exige que deux molécules d'hyposulfite, alors qu'il en faut quatre avec le sel aurique ; deux molécules d'hyposulfite sont donc utilisées pour réduire le sel aurique en sel aureux).

D'ailleurs, les mesures de conductibilité électrique

et de cryoscopie de la crisalbine semblent indiquer la formule de constitution suivante :



*Forme pharmaceutique.* — La Crisalbine se délivre en poudre, en ampoules scellées, aux doses de 0 gr. 05, 0,10, 0,25, 0,50 ; la Sanocrysine aux doses suivantes : 0,5, 0,10, 0,15, 0,25, 0,50, 0,75, 1 gr.

La Sanocrysine renferme 37 gr. 33 % d'or et 24,4 % de soufre.

## B. — ALLOCHRYSINE

Thiopropanol sulfonate double d'or et de sodium



Malgré les progrès accomplis dans le mode d'emploi du thiosulfate d'or et de sodium, quelques inconvénients subsistaient, en particulier l'instabilité de sa solution et surtout à la lumière. Ces raisons incitèrent A. LUMIÈRE à chercher un produit qui, tout en jouissant des vertus du thiosulfate d'or et de sodium, fût inaltérable à l'air, et dont la toxicité fût très atténuée.

Des recherches antérieures sur les thiodérivés métalliques avaient permis à M. LUMIÈRE de préparer une série de dérivés du thiopropanol sulfonate de sodium dont la combinaison argentique est employée

sous le nom de Cryptargol. MM. LUMIÈRE et PERRIN préparèrent un dérivé aureux et le décrivirent dans une note à l'Académie des Sciences. C'est en partant de ce produit que les Laboratoires Lumière ont préparé l'Allochrysine.

*Propriétés physiques et chimiques.* — L'Allochrysine est un corps blanc amorphe, très soluble dans l'eau, insoluble dans les dissolvants organiques : chauffé à une température élevée, il se décompose sans entrer en fusion.

L'Allochrysine contient 33 gr. 729 % d'or et 21 gr. 916 % de soufre.

Ce produit est très stable. L'or est masqué aux réactions habituelles de ses sels ; il n'est pas séparé des solutions par le sulfate ferreux ou l'aldéhyde formique en présence de la soude ; pour le précipiter, il faut détruire la molécule organique par chauffage avec l'acide nitrique. A froid, il donne une coloration jaune avec l'hydrogène sulfuré et à l'ébullition le métal se précipite à l'état de sulfure.

La solution injectée sous la peau ou les muscles s'absorbe facilement et complètement, ces injections sont indolores et ne laissent aucune induration. La toxicité est très faible : il faut dépasser la dose de 0,10 centigramme par kilo d'animal, chez le cobaye, pour observer un effet toxique.

*Forme pharmaceutique.* — L'Allochrysine se délivre en solution concentrée en ampoules scellées de 2 centimètres cubes aux doses de 0 gr. 05, 0 gr. 10, 0 gr. 20. Chaque ampoule de produit est accompagnée d'une

ampoule qui contient 8 centimètres cubes d'un sérum artificiel,, exactement composé pour obtenir par le mélange une solution isotonique correspondant à 8 % de chlorure de sodium.

#### C. — AUROPHOS

Sel double d'or et de sodium d'un acide amino-aryl-phosphinigénique et de l'acide thiosulfurique.

*Propriétés chimiques.* — Poudre presque blanche soluble dans l'eau, renfermant environ 25 % d'or.

*Forme pharmaceutique.* — L'Aurophos se délivre en solution, en ampoules isolées aux doses suivantes : 0 gr. 001, 0,0025, 0,005, 0,01, en ampoules de 1 cm. 1. En poudre, accompagnée d'une ampoule de 2 cm 5 d'eau distillée stérilisée, aux doses suivantes : 0 g. 025, 0,05, 0,10, 0,25.

#### D. — SOLGANAL

Aurothioglycose  
 $C^6H^{11}O^5S Au$

Le Solganal B est une nouvelle préparation à base d'or qui possède les vertus du Solganal (dérivé de la série aromatique) et présente l'avantage de pouvoir s'injecter par la voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Le Solganal B se présente sous forme d'une poudre jaune d'or facilement soluble dans l'eau, insoluble

dans l'alcool. Les solutions aqueuses sont de couleur brune foncée. Il renferme 50 % d'or.

*Forme pharmaceutique.* — Le Solganal B se délivre en poudre, en ampoules scellées accompagnées d'une ampoule de dissolvant aux doses suivantes :

- I. 0 gr. 01 Solganal B et 1 cm de sérum physiologique.
- II. 0 gr. 05 Solganal B et 0,5 d'eau distillée.
- III. 0,25 Solganal B et 1 cm<sup>3</sup> d'eau distillée.
- IV. 0,25 Solganal B et 2,5 d'eau distillée.
- V. 0,50 Solganal B et 5 cm d'eau distillée.
- VI. 1 gr. Solganal B et 10 cm d'eau distillée.

*Mode d'emploi.* — Comme la solution de Solganal B ne se conserve pas indéfiniment, il faut la préparer tout de suite avant l'injection.

On ouvre les deux ampoules, on aspire le liquide avec la seringue et on le projette dans l'ampoule renfermant la poudre en ayant soin de tenir celle-ci horizontalement pour disperser la poudre le long de la paroi, ce qui permet de rendre la dissolution plus rapide en évitant l'agglomération.

La solution à 10 % s'administre par la voie sous-cutanée ou intra-musculaire ; ces injections sont indolores.

E. — KRYSGOLGAN (Supragol en France)

4 Amino, 2 Auromercapto-benzene  
1 carboxylate sodique.

*Propriétés.* — Le Supragol se présente sous forme d'une poudre jaune verdâtre, altérable à l'air et à la lumière (conservation en ampoules scellées). Il renferme 50,96 % d'or. Il doit être entièrement soluble dans moins de 10 parties d'eau, insoluble dans l'alcool ou l'éther. La solution aqueuse est très faiblement alcaline au tournesol.

Incinéré, le produit donne les réactions du sodium, de l'or et des sulfates. Au point de vue chimique, il se distingue par le fait que l'or monovalent est fixé si intimement au noyau de benzène qu'il ne donne pas, en solution aqueuse, les réactions usuelles de l'ion-or : grâce à cette propriété, il ne précipite pas les albumines, circule dans le sang sans se décomposer, ne subit et ne produit que dans le foyer tuberculeux les conversions chimiques qui aboutissent aux effets curatifs de l'or.

Le Krysgolgan est 12 fois moins toxique que le cyanure d'or et de potassium et 6 fois moins que l'Aurocantan. Chez les sujets sains, des doses allant jusqu'à 0 gr. 50 ne produisent aucun effet, même tardif. D'ailleurs FELDT, à l'Institut de Pharmacologie de l'Université de Francfort-sur-le-Mein, a réfuté l'opinion d'HEUBNER qui prétendait que l'or est un poison des capillaires sanguins. Pour lui, le métal joue un rôle

de catalyseur en stimulant les réactions de défense de l'organisme.

*Forme pharmaceutique.* — Le Supragol est délivré en poudre, en ampoules scellées. La série est de 8 ampoules aux doses suivantes : 0 gr. 0001 ; 0 gr. 0005 ; 0 gr. 001 ; 0 gr. 005 ; 0 gr. 010 ; 0 gr. 025 ; 0 gr. 05 ; 0 gr. 10. Les premières (c'est-à-dire de 1/10 à 1 milligramme) renferment une poudre blanche du fait de l'addition de chlorure de sodium ; la solution sera incolore. A mesure que la dose augmente, la couleur de la poudre passe de plus en plus au jaune d'or, la solution passe au jaune puis au brun foncé.

*Mode d'emploi.* — La solution de Supragol s'altère rapidement, elle doit donc être faite immédiatement avant l'injection. Il est préférable de faire la dissolution dans l'ampoule même où l'on injecte 0 cm. 5 ou 1 centimètre cube d'eau distillée avec une seringue stérile. L'eau distillée doit être rigoureusement stérile : en cas de doute, la faire bouillir dans une petite capsule au moment de préparer la solution. Celle-ci ne supporte pas la chaleur.

L'injection se fait par voie intraveineuse, elle doit être poussée très lentement, goutte à goutte.

## F. — TRIPHAL.

Aurothio-benzimidazol carbonate de sodium

*Propriétés.* — Poudre jaune clair, légère, soluble dans l'eau, à laquelle elle communique une réaction faiblement alcaline, soluble dans la glycérine chaude,

insoluble dans l'alcool éthylique et l'éther. La teneur en or du Triphal est d'environ 44 %.

*Forme pharmaceutique.* — Le triphal se délivre en poudre, en ampoules scellées isolées, aux doses de : 0 gr. 01 ; 0 gr. 025 ; 0 gr. 05 ; 0 gr. 10.

*Mode d'emploi.* — Préparer la solution immédiatement avant l'emploi dans 1 ou 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée stérilisée.

L'injection se fait par voie intraveineuse.

#### G. — SOLGANAL

Sel di-sodique de l'acide 4 sulfométhylamino

2 auro-mercaptobenzène 1 sulfonique



*Propriétés physiques et chimiques.* — Le Solganal se présente sous forme de poudre jaune brune très soluble dans l'eau, à réaction neutre, insoluble dans les solvants organiques. Il renferme 36,5 % d'or. Les dissolutions aqueuses concentrées sont d'un jaune brun. Elles sont précipitables par l'alcool, mais non par les acides ou les bases. L'ébullition du Solganal avec l'acide chlorhydrique suivie d'une addition d'azotite de Sodium produit avec le  $\beta$ -naphtol une coloration rouge. En le faisant bouillir avec une dissolution alcaline d'hyposulfite, on provoque la précipitation d'or métallique.

*Forme pharmaceutique.* — Le Solganal est présenté dans les emballages d'origine en poudre, en ampoules

scellées, accompagnées d'une ampoule de dissolvant, aux doses suivantes :

I. 0 gr. 01 Solganal et 1 cm<sup>3</sup> sérum physiologique (solution à 1 %).

II. 0 gr. 05 Solganal et 1 cm<sup>3</sup> d'eau distillée (solution à 5 %).

III. 0 gr. 10 Solganal et 1 cm<sup>3</sup> eau distillée (solution à 10 %).

IV. 0 gr. 25 Solganal et 5 cm<sup>3</sup> eau distillée (solution à 10 %).

V. 0 gr. 50 Solganal et 5 cm<sup>3</sup> eau distillée (solution à 10 %).

VI. 1 gr. Solganal et 10 cm<sup>3</sup> eau distillée (solution à 10 %).

*Mode d'emploi.* — Comme la solution de Solganal ne se conserve pas il faut la préparer extemporanément. On ouvre les deux ampoules; on aspire le liquide avec une seringue stérile; on l'injecte dans l'ampoule qui contient la poudre en la tenant horizontalement, ce qui permet d'étaler la poudre le long de la paroi pour éviter l'agglomération qui rend plus difficile la dissolution. En agitant on arrive à une dissolution rapide du Solganal.

La solution du Solganal s'administre uniquement en injection intraveineuse.

## H. — LOPION

Auro allyl thio ureo benzoate de sodium



*Propriétés.* — Poudre brune facilement soluble dans l'eau ; insoluble dans l'alcool et l'éther. La solution aqueuse est brune et de réaction neutre. Le Lopion contient environ 43 % d'or.

*Forme pharmaceutique.* — Le Lopion se délivre en poudre en ampoules isolées à 0,01 ; 0,025 ; 0,05 ; 0,10 ; 0,0,25 ; 0,050 ; 0,75.

*Mode d'emploi.* — La solution de Lopion doit être préparée extemporanément dans 5 à 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée stérile. L'injection se fait par la voie intraveineuse.

## I. — CRYSIODAL

Ce complexe, quoique étant un composé aurique, est fondé sur un tout autre principe que les médicaments précédents. Ici, l'idée directrice fut d'essayer de réduire l'enveloppe cireuse du bacille, par une sorte de réaction de HÜBL, et d'en faciliter ainsi la lyse ou la phagocytose (p). Comme on le sait, à la température ordinaire, l'iode se combine très lentement aux acides gras non saturés ; à plus haute température la réaction cesse d'être simple. Mais en solution alcoolique, en présence de bichlorure de mercure, l'halogène est fixé par les acides éthyléniques assez rapide-

ment, et d'une manière bien définie. Telle fut, en 1884, la très importante découverte de HÜBL.

En résumé, sur de l'hexaméthylènetétramine ont été fixés de l'iode et des métaux alcalino-terreux et lourds. Le crysiodal est donc un mélange, en proportions très différentes, d'au moins deux sortes de molécules.

100 centimètres cubes de la solution pour intraveineuses contiennent :

7 grammes d'iode ;

55 milligrammes d'or ;

3 milligrammes de cadmium.

C'est donc par injection de 5 cm<sup>3</sup>, 2 mgr. 75, d'or que le malade reçoit.

On voit que la plupart de ces produits sont comparables entre eux, la présence de soufre dans la molécule médicamenteuse est presque la règle. Elle paraît nécessaire à HINAULT et MOLLARD. En pratique, la zone toxique de ces médicaments est le plus souvent assez loin de la dose thérapeutique, aussi s'explique-t-on assez mal le nombre relativement grand d'accidents observés, alors même que les auteurs employaient des doses réputées faibles. Ce contraste entre les accidents et les doses employées constitue, pour nous, le point essentiel qui nous permettra de discuter la nature de ces accidents.



## CHAPITRE IV

### DESCRIPTIONS CLINIQUES

L'intérêt clinique de ces accidents est très variable. Pour la sévérité du pronostic il convient de citer d'emblée l'agranulocytose que les travaux de BRAIL-LON ont contribué à mettre en valeur. L'érythrodermie a, elle aussi, sa place marquée parmi les accidents graves. L'ictère et le purpura ne viennent qu'ensuite. Pour la fréquence il faut citer les troubles digestifs légers, les éruptions diverses, l'albuminurie...

Les accidents que l'on a l'occasion d'observer sont donc nombreux. On a cherché à en déterminer les conditions étiologiques générales. Cette recherche a été effectuée au cours des différentes maladies dans lesquelles les sels d'or ont été employés.

Pour la tuberculose pulmonaire on a cherché à découvrir dans la forme clinique de la maladie une condition favorisante des accidents observés. Les sels d'or ont, en effet, d'abord été employés chez les malades gravement atteints, et les accidents ont été rapportés à l'imprégnation du malade par la toxine tuberculeuse. Par la suite, on a pu voir ces accidents survenir chez des tuberculeux au début, n'ayant que des lésions discrètes. Il a donc fallu écarter cette hypothèse étiolo-

gique. Il a fallu de même écarter l'hypothèse d'une défaillance générale de l'organisme au cours d'une poussée évolutive puisque ces accidents pouvaient survenir aussi bien chez des malades stagnants, « au point mort » de l'évolution de leur affection. Les doses thérapeutiques ont paru, aux auteurs, jouer un rôle étiologique, nous verrons les discussions pathogéniques que l'on peut ébaucher au sujet du rôle des doses dans les accidents de la chimiothérapie. C'est encore dans le domaine pathogénique que nous trouverons le plus de profit à discuter l'importance des lésions viscérales organiques correspondant à de grosses lésions d'organes ou des troubles fonctionnels importants, labiles, par définition, mais capables aussi d'entraîner des désordres graves, soit par la grande quantité de parenchyme intéressé (le foie tout entier par exemple ; soit par l'importance physiologique de la zone en état de réaction. Ces notions sont d'ailleurs confirmées par l'étude de la chrysothérapie dans les affections non tuberculeuses dont certaines évoluent sur un terrain particulièrement sensible. Le polymorphisme clinique aussi, nous oblige à diviser l'étude de ces accidents et nous décrirons les accidents selon leur localisation en éliminant tout d'abord les accidents dits généraux.

#### A. *Accidents généraux*

Ils peuvent être immédiate, le type le plus important en est *la crise nitritoïde*. Dans la forme légère,

dès que le produit vient d'être injecté, le malade a une sensation d'angoisse, une rougeur de la face apparaît, les conjonctives sont injectées, le facies est œdématisé, le pouls rapide. Le malade étant étendu, en quelques instants, tout rentre dans l'ordre, ne laissant aucune trace en dehors d'une lassitude plus ou moins marquée. Ce rapide retour à la santé complète paraît incompatible avec l'hypothèse d'une intoxication.

Mais il existe des formes impressionnantes : « Alors la congestion devient parfois d'une telle violence que les veines sont cyanosées et se gonflent. La langue elle-même devient volumineuse par un œdème subit. » En plus de la céphalée violente, le malade éprouve de la constriction thoracique ; puis à la phase congestive, qui peut être ébauchée ou passer inaperçue succède la phase syncopale. Le faciès devient grippé, le pouls imprenable ; sous l'action d'une thérapeutique appropriée le plus souvent tout rétrocede et même dans ces cas graves en apparence, « il ne persiste qu'un malaise général avec anéantissement » (MILIAN). Quelques cas de mort ont toutefois été signalés à la suite de crise nitritoïde.

Il existe, par contre, des formes frustes et surtout des formes à localisation viscérale. Ont été décrites des crises gastriques, des crises intestinales, se traduisant par une angoisse indéfinissable au creux épigastrique avec état nauséux, diarrhée séreuse impérieuse et point douloureux au niveau du plexus solaire.

Il faut en rapprocher l'état de shock signalé à titre exceptionnel par HINAULT et MOLLARD. Les troubles

vaso-moteurs signalés par les auteurs dans le cadre des accidents immédiats, nous paraissent des modalités selon le siège de crise nitritoïde aurique.

Parmi les autres réactions générales, il faut signaler l'asthénie et les vertiges que présentent certains malades. La réaction la plus fréquente paraît être *la fièvre*, sur laquelle tous les auteurs s'accordent pour insister en raison de la valeur d'alarme, qu'elle présente dans un nombre important de cas.

### B. *Signes locaux*

#### α) *Accidents cutanés :*

1° L'accident le plus banal est *l'érythème localisé* du thorax ou du pli du coude, il est prurigineux, il survient à un moment quelconque du traitement.

2° Des érythèmes d'aspect quelconque mais survenant rigoureusement au neuvième jour et reproduisant exactement *l'érythème du biotropisme* du neuvième jour de MILIAN, il n'est pas prurigineux, il s'accompagne de signes infectieux.

3° *L'érythème généralisé* reproduit en plus étendu et en plus grave l'érythème localisé. Son éclosion est annoncée par une poussée fébrile (SÉCHER), et souvent par d'autres phénomènes généraux : vomissements, vertiges, diarrhée, urines légèrement albumineuses. Fonctionnellement, il se manifeste par un *prurit* intense qui occupe tout le corps. Physiquement il est formé par de petites taches groupées suivant le type rubéolique, ou confluentes, scarlatiniformes. Il en-

vahit progressivement le thorax, l'abdomen, les membres. Il s'accompagne parfois d'un enanthème buco-pharyngé, et d'une poussée ganglionnaire cervicale. Il dure une semaine ou plus, puis il disparaît progressivement. On note une desquamation furfuracée. Le pronostic est habituellement bénin.

4° *L'érythrodermie*, a été décrite par BEZANÇON, BRAUN et AZOULAY. Elle est semblable aux descriptions des érythrodermies médicamenteuses données par les dermatologistes. Ces érythrodermies sont précédées de prodromes, véritables signes d'alarme : un prurit fréquent (mais pouvant faire défaut), tantôt généralisé, tantôt localisé, que l'on devra interpréter soigneusement. On peut observer également des œdèmes localisés, éphémères, pouvant passer inaperçus, des érythèmes localisés, stade initial de l'érythrodermie. Il s'agit de placards d'aspect scarlatiniforme, mais avec des intervalles de peau saine. Si cet érythème est pris pour un érythème biotrope, la continuation du traitement hâtera l'apparition de l'érythrodermie.

A sa période d'état, l'érythrodermie est caractérisée par la vésiculation, par l'œdème généralisé s'accompagnant de suintement et de desquamation, cette dernière le plus souvent concomitante de l'éruption. Des signes généraux accompagnent ce tableau : une fièvre élevée à type oscillant, un pouls petit hypotendu, une langue rouge sèche, des troubles digestifs, consistant en diarrhée et vomissements des urines rares, pauvres en chlorure et sans albumine.

Le sang présente des modifications importantes : la

coagulation est rapide ; le nombre de globules rouges est normal, mais on note une hyperleucocytose. L'éosinophilie est habituelle.

L'érythrodermie évolue en six semaines, deux mois ou davantage. L'intradermo-réaction serait fréquemment positive. Inapplicable, au moment de la généralisation de l'atteinte cutanée, elle peut rendre de grands services pour l'établissement d'un diagnostic rétrospectif, car elle subsiste des années.

5° Le lichen plan a été signalé après le traitement aurique.

6° Les pigmentations ont été signalées par de nombreux auteurs.

#### B) *Accidents muqueux :*

*La stomatite aurique* a été décrite par LEBEUF et MOLLARD, elle est remarquable par son extension à la langue, à la face interne des joues, aux amygdales, au voile du palais et quelquefois aux lèvres. La diffusion est en tout cas plus grande que dans les autres stomatites chimiques. GATÉ insiste sur le caractère lichénoïde et épithélial de cette stomatite : « A l'érosion superficielle n'entamant pas la muqueuse s'ajoutent des lésions blanchâtres rappelant le lichen plan buccal. » GATÉ rapporte que, dans d'autres circonstances, l'aspect lichénien fait place à une autre image : il s'agit également d'une stomatite épithéliale, on constate aussi des érosions superficielles mais elles sont entourées par des lésions leucokératosiques. Dans les deux cas, la stomatite aurique est donc caractérisée

par sa blancheur. Cet aspect si étrange avait frappé les premiers observateurs. Blancheur « comme quand on a bu du lait », notait déjà WURTZEN en 1925. Et l'auteur danois insistait sur le voile blanchâtre qui recouvrait l'empâtement constaté au niveau des mâchoires. Il décrivait « des points blancs sur l'amygdale qui rappelaient un peu une angine lacunaire ». Le troisième caractère est la dysphagie. Cette stomatite est douloureuse. L'alimentation est pénible. A l'agacement initial succède bientôt une véritable douleur que suscite le moindre contact des aliments avec la muqueuse. La mastication devient parfois très difficile. Par contre, et c'est le quatrième caractère, essentiellement négatif, on n'observe aucune exagération de la sécrétion salivaire. KOUCHNIR a même vu son tarissement.

Comment évolue cette stomatite ? D'une manière progressive : un jour, les malades se plaignent d'une sensation d'excoriation, ou bien ils souffrent d'une dysphasie gênante. A l'examen de la bouche on note une légère rougeur des amygdales et du voile du palais.

C'est le stade érythémateux. Puis on voit apparaître sur de nombreux points de la muqueuse buccale, des érosions superficielles épithéliales, auxquelles s'ajoutent des lésions blanchâtres, d'un aspect lichénien ou leucokératosique. C'est la période d'état, dont nous avons décrit les caractères. Enfin, les couvercles épithéliaux se détergent pour faire place à des ulcérations superficielles qui se cicatrisent une semaine ou quinze jours plus tard.

Des aurides génitales et anales ont été signalées.

c) *Accidents digestifs* :

L'accident le plus banal est la *diarrhée* qui s'accompagne d'un syndrome colique plus ou moins complet.

En réalité, les troubles digestifs sont habituellement très banaux, se traduisant par de l'anorexie, des nausées, des vomissements qui s'unissent fréquemment à la diarrhée que nous avons signalée en premier lieu. La perte de poids observée chez certains malades peut certainement être imputée aux troubles digestifs.

Les *ictères* sont importants par leur gravité mais ils sont très rares. La commission d'enquête parisienne où siégeaient LÉON BERNARD, RIST, SERGENT, BEZANÇON signala un cas d'ictère sur 86 malades. SAYÉ de Barcelonne en signale trois cas sur 206 malades. HINAULT et MOLLARD n'en ont vu qu'un. AMEUILLE en a vu deux dont un lui a semblé un ictère infectieux, HINAULT et MOLLARD rapportent six cas, émanant d'auteurs différents, d'ictère grave.

Il existe incontestablement des faits d'ictère grave. Ils sont l'exception. La forme la moins rarement rencontrée a l'aspect de l'ictère catarrhal bénin, caractérisé par une coloration jaune assez foncée de la peau et des muqueuses, les urines sont foncées, les matières peuvent être plus ou moins décolorées, dans certains cas tout à fait mastic, dans quelques cas exagérément colorées. Le plus souvent l'ictère reste léger et l'évolution se fait vers la guérison.

D) *Accidents rénaux :*

MOLLARD en évalue le nombre à près de 6 % des malades traités. Certaines des observations, qui sont pour la plupart anciennes, revêtent l'aspect de *néphrites graves*. L'histoire de ces malades est toujours identique à elle-même. Il s'agit de sujets ayant reçu des doses élevées de sels d'or et qui présentent d'abord des troubles digestifs ; anorexie, diarrhée, vomissements. Les urines ne sont examinées qu'assez tard. On y trouve des quantités considérables d'albumine, des cylindres granuleux et hématiques. On trouve d'autre part une augmentation de l'urée sanguine. Puis un syndrome complet de néphrite se constitue avec d'abord albuminuroie et cylindrurie, puis azotémie progressive, anurie et mort. Dans une observation de JANSEN ce syndrome a été observé après l'injection de 3 grammes d'hyposulfite d'or en quatre jours !

A l'opposé de ces cas graves, souvent d'emblée, et d'ailleurs rares, il existe d'assez nombreux cas de pronostic beaucoup plus bénin.

1° *L'albuminurie simple* a été surtout signalée. Elle apparaît soit de façon inconstante, soit de façon régulière après chaque piqure d'or, elle survient dans les heures qui suivent l'injection, elle guérit en quelques jours.

2° Les observations d'*albuminurie avec cylindrurie* sont assez fréquentes. Dans les observations qui ont été publiées les auteurs insistent sur l'absence de troubles fonctionnels rénaux (LÉON BERNARD, ETIENNE FER-

NARD et A. ROSSIER). SCHEEL a observé une forme polyurique.

3° Une néphrite avec *hématuries* a été observée par WURTZEN. Ces différentes formes guérissent sans séquelles.

4° Aux syndromes urinaires peut s'ajouter un syndrome rénal fonctionnel de gravité variable. Cette forme réalise une néphrite subaiguë de symptomatologie très complète. A l'albuminurie et à la cylindrurie s'ajoutent souvent une diminution de l'excrétion chlorée et surtout une diminution de l'excrétion azotée, que les différentes épreuves classiques et en particulier la Constante d'AMBARD mettent en évidence. L'élimination de la phénolsulfonephtaléine est retardée et diminuée. L'urée sanguine est élevée. Le rapport sérine/globuline peut être inversé. Le chlore plasmatique peut être diminué, mais il faut se garder d'appor-ter un pronostic trop sévère, même dans ces formes, il convient cependant de suspendre le traitement. Le plus souvent, en s'efforçant seulement de maintenir la diurèse du malade, on verra dans les jours qui suivent les symptômes s'amender, la guérison survenir, et semble-t-il avec *restitutio ad integrum*.

Les modalités évolutives de cette forme subaiguë sont variées dans certains cas, les symptômes sont assez intenses, durent quelques jours et disparaissent avec autant de rapidité qu'ils sont apparus. Dans d'autres cas, assez nombreux, l'évolution est plus lente, on voit le malade s'améliorer puis s'aggraver. Le syndrome évolue par poussées successives. Au cours des poussées

d'aggravation, la diurèse diminue, l'albumine augmente, des signes suggestifs de céphalée, de vertiges, de nausées et même des vomissements apparaissent. L'urée sanguine s'élève. Puis une crise urinaire provoque l'amélioration de tous ces symptômes. Plusieurs poussées peuvent se succéder avant que la guérison n'intervienne.

Des formes particulièrement intéressantes sont celles dans lesquelles s'associent des phénomènes urinaires et des phénomènes cutanés éruptifs.

E) *Accidents nerveux* :

Ceux-ci sont de connaissance relativement récente, nous n'insisterons pas sur leurs conditions d'apparition qui sont sensiblement les mêmes que celles des autres accidents des sels d'or. La forme clinique que signalent particulièrement les auteurs est *une polynévrite* dont les signes sont surtout subjectifs, sensitifs. Elle intéresse les membres inférieurs. Les malades se plaignent d'y ressentir des douleurs très pénibles, tantôt sourdes et tantôt violentes procédant par paroxysme, elles s'exagèrent la nuit, elles sont comparées à des tiraillements, à des élancements, à des brûlures. Elles peuvent obliger à traiter le malade par la morphine. L'examen montre que la marche paraît normale. La fatigabilité est augmentée, la force musculaire est diminuée, surtout aux extrémités. Il existe une atrophie musculaire modérée, les réflexes tendineux sont faibles. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion. Les réactions électriques sont modifiées, il n'y a pas de

véritable réaction de dégénérescence, même partielle. Le traitement aurique étant suspendu la guérison survient assez lentement (plusieurs semaines à plusieurs mois) sans que les thérapeutiques usuelles paraissent contribuer à améliorer ces malades. La guérison est complète.

Les différentes formes cliniques distinguent surtout les modalités de la douleur, soit de la douleur spontanée, soit aussi de la douleur provoquée à la pression des masses musculaires ou des troncs nerveux. Il existe des formes avec troubles moteurs appréciables, la démarche du malade rappelle la démarche des polynévrites éthyliques. On décrit des formes de siège, la polynévrite aurique pouvant atteindre soit primitivement soit secondairement les membres supérieurs. TZANCK a rapporté un cas de polynévrite associée à l'érythrodermie.

F) *Accidents sanguins :*

Ces accidents hémorragiques peuvent revêtir tous les degrés allant de la simple hémorragie isolée (ou du purpura simplex) au purpura hémorragique, et au purpura compliqué dans lequel le syndrome hémorragique n'est plus seul mais coexiste avec des troubles érythrocytiques et leucocytiques pour constituer dans sa forme majeure ce que FRANCK, et avec lui la plupart des auteurs étrangers, appellent l'aleucie hémorragique, appelée par P.-E. WEIL la panmyéloptysie ou par AUBERTIN l'insuffisance médullaire totale.

### I. *Les hémorragies isolées :*

Toutes les hémorragies isolées peuvent se voir, mais on a plus particulièrement insisté sur les complications suivantes : des épitaxis, des gingivorragies, des ménorragies, des métrorragies, des hématomèses, des hémorragies intestinales, des hématuries, des hémoptysies.

Dans tous ces cas la recherche des stigmates sanguins est souvent décevante et beaucoup d'auteurs ont insisté sur ce point : le temps de saignement et le temps de coagulation sont normaux. La forme sanguine est normale, pas de diminution des plaquettes, bonne rétraction du caillot, pas de signe du lacet.

Le pronostic est celui de l'hémorragie.

### II. *Purpura simplex :*

Toutes les variétés du purpura simplex ont été décrites, comme au cours des diverses chimiothérapies.

### III. *Purpura rhumatoïde :*

On a décrit à plusieurs reprises des phénomènes purpuriques réalisant d'une façon complète la forme décrite sous le nom de peliose rhumatismale de SCHOENLEIN.

### IV. *Purpura hémorragique :*

Fréquemment, au symptôme constitué des seules hémorragies cutanées, viennent s'ajouter des hémorragies viscérales constituant le syndrome purpura hémorragique. L'examen sanguin de ces malades est

du plus haut intérêt, il montre qu'ici le syndrome hémorragique est le seul en cause et ne s'accompagne que de peu de modifications des formules blanches et rouges, quantitativement et qualitativement.

Les examens spéciaux : épreuve de DUKE ou recherche du temps de coagulation donnent des résultats des plus variables et sur lesquels nous insisterons. Parfois il y a augmentation du temps de coagulation, allongement du temps de saignement, signe du lacet, diminution des hémato blastes, irrétractilité du caillot dans des proportions variables d'ailleurs et sans rapport avec l'intensité du syndrome. D'autres fois, et ces cas sont peut-être les plus fréquents, il y a dissociation des symptômes, allongement du temps de saignement, sans autre modification du temps de coagulation ni du nombre des plaquettes ou allongement du temps de coagulation, sans signe du lacet ni thrombopénie.

#### V. *Alleurie hémorragique :*

Le début peut se faire d'une façon quelconque, parfois brusquement par un purpura hémorragique qui d'emblée attire l'attention, souvent aussi il est fruste et progressif, ne se manifestant que par une fatigue extrême, une anesthésie progressive et de simples ulcérations buccales à fonds sanieux douloureuses, d'où sourd une sérosité sanglante et fétide.

Quels qu'ils soient, assez rapidement les phénomènes hémorragiques vont prendre une place prépondérante et ce sont eux qui permettent le diagnostic. Il s'agit le plus souvent d'un purpura hémorragique, parfois

d'un purpura simplex, mais bien souvent celui-ci s'accompagne d'hémorragies gingivales discrètes, nécessitant un examen attentif ou encore d'épistaxis.

L'examen complet du malade montre un certain degré d'anémie d'ailleurs variable, quelquefois non apparent. Le foie et la rate ne semblent pas augmentés de volume, les autres systèmes sont normaux ; parfois cependant existent des troubles dus à l'anémie (souffles cardiaques, phénomènes nerveux).

L'examen de la bouche est toujours capital, il permet de constater quelques petites ulcérations localisées, gingivales, linguales ou jugales, laissant suinter une sérosité hémorragique. Chez d'autres malades la région amygdalienne est le siège d'une angine ulcéro-nécrotique avec zone véritablement ulcérée plus ou moins étendue.

Les signes généraux sont généralement marqués, la température est élevée à 39°, 40°, apparue dès le début des accidents, parfois premier signe de la maladie. L'état général est atteint, le faciès est tiré, le pouls est rapide, l'obnubilation plus ou moins marquée, parfois existe un véritable tymphos.

L'examen sanguin viendra confirmer un diagnostic hésitant et montrera une anémie variable, parfois peu marquée ; le taux des globules rouges ne descendant pas au-dessous de 4 millions pendant toute la durée de l'évolution ; bien plus souvent cette anémie est moyenne et quelquefois très intense, inférieure à 1 million d'hématies. L'examen de ces globules rouges montre qu'il s'agit le plus habituellement d'une

anémie aplastique ne s'accompagnant pas de régénération, comme en témoignent l'absence d'hématies nucléées et de réticulocytes tout au moins au début. Lorsque les cas évoluent vers la mort jamais la formule ne montre de signes de régénération. Dans le cas contraire, après un certain temps, apparition de poussées de réticulocytes venant témoigner du processus de réparation, poussées se produisant soit spontanément, soit après des essais thérapeutiques tels que injections de nucléinate de soude, radiothérapie des os longs, transfusions.

Les globules blancs ont eux aussi leur taux diminué : 2.000, 3.000, parfois moins, mais n'atteignent que rarement les taux extrêmes rencontrée dans l'agranulocytose. Surtout, ce qui est important, c'est l'inversion des rapports des différents globules blancs et si souvent le nombre absolu des éléments non granuleux est sub-normal, toujours celui des polynucléaires neutrophiles est fortement diminué, tant en valeur absolue que relative, pouvant aller de 50 % à 4 ou 5 %.

Les teste sanguins sont toujours modifiés et le sont presque tous : temps de coagulation augmenté, temps de saignement augmenté, signe du lacet positif, diminution considérable du nombre des hématoblastes. quelquefois même disparition complète avec irrétracilité du caillot.

Certains auteurs ont pensé pouvoir attribuer une valeur pronostique à la présence ou à l'absence d'éosinophiles, certains cas malheureux s'accompagnent d'éosinophilie, certains cas guéris n'ont jamais pré-

senté d'éosinophilie, d'autres en ont présenté par poussées coïncidant avec une amélioration. Il est donc bien difficile de pouvoir tirer des conclusions de cas aussi disparates.

L'évolution se fait progressivement vers la mort ; d'autres fois l'évolution se fait vers la guérison. On a décrit à ce syndrome de multiples formes cliniques.

#### VI. *Agranulocytose* :

Comme nous venons de le dire les formes cliniques de l'alcucie hémorragique sont très nombreuses. Dans certains cas le syndrome hémorragique est peu important et le syndrome agranulocytaire prend le premier plan. On peut décrire des cas d'agranulocytose restant dans le cadre qu'en a tracé SCHULTZ et survenant au cours de la chimiothérapie aurique. Ici il n'y a plus de syndrome hémorragique, pas de troubles de la crase sanguine. Le syndrome anémique est discret ou manque ; seul existe le trouble des éléments blancs, leucopénie et neutropénie extrêmes.

Le début se fait généralement par de l'asthénie, une fatigue générale, une fièvre qui va rapidement en augmentant. En quelques jours on se trouve à la période d'état. Le malade est alors dans un état de prostration extrême avec une température élevée. L'examen clinique révèle un minimum de symptômes, des lésions bucco-pharyngées attirent l'attention ; ces lésions sont quelquefois apparues dès le premier jour de l'affection, mais souvent elles sont restées discrètes et ne se manifestent qu'à cette période. Il s'agit d'ulcérations/nécro-

tiques des amygdales, ou du pharynx, ou de la bouche. Plusieurs peuvent coexister, entraînant une dysphagie importante, une salivation abondante et fétide ; ces lésions buccales peuvent s'accompagner d'adénopathies qui restent en général discrètes.

L'examen sanguin ne montre aucun trouble des temps de saignement ou de coagulation. Pas de diminution des plaquettes, une anémie modérée : 3 millions 500.000 globules rouges, mais surtout une leucopénie ne s'abaissant pas au-dessous de 1.000 dans les cas que nous avons relevés mais portant presque électivement sur les éléments granuleux, les divers examens contiennent de 1 à 2 % de polynucléaires neutrophiles.

A aucun moment de l'évolution il n'existe de phénomènes hémorragiques. La température reste élevée. L'évolution se fait rapidement vers la mort, en une semaine ou deux avec augmentation de la prostration et des ulcérations bucco-pharyngées.

c) *Accidents pulmonaires* :

Ils paraissent assez rares. Nous en avons cependant trouvé plusieurs observations. Il semble qu'on puisse observer tous les degrés de réactions depuis la simple bronchite jusqu'aux congestions pulmonaires les plus graves.

D'autre part l'œdème aigu du poumon a été signalé, il comporte les mêmes sanctions thérapeutiques que lorsqu'il relève d'autres causes.

.....  
Tels sont les accidents que nous avons trouvés dé-

crits ou que nous avons observés comme accidents consécutifs au traitement aurique. En existe-t-il d'autres, soit qu'ils nous aient échappé au cours de nos recherches bibliographiques, soit qu'ils n'aient pas été observés par les auteurs ayant étudié ces questions ? Ceci est vraisemblable. Et dans le domaine de la pathologie provoquée on peut dire, qu'avec des modalités diverses, tous les grands syndromes réactionnels peuvent être observés. Nous citerons seulement, comme exemple, la possibilité de réactions articulaires (1). L'existence de manifestations articulaires dans les différentes chimiothérapies de la syphilis permet d'affirmer la probabilité d'accidents articulaires de la chrysothérapie. C'est là une véritable extrapolation biologique. Ceci est déjà du domaine de la pathogénie.

Quoi qu'il en soit l'évolution des accidents connus est assez semblable. Pour toutes les localisations on peut s'attendre à voir survenir, au bout d'un temps plus ou moins long, une régression puis une guérison sans séquelles. Il en est ainsi pour les troubles cutanés et nerveux. Cependant certains accidents sont plus graves et peuvent même aboutir à la mort. Telles sont certaines atteintes rénales ou sanguines. La fréquence de ces accidents reste petite, mais elle est suffisante pour que l'idée d'une coïncidence soit écartée, elle est suffisante aussi pour que certains auteurs considèrent

(1) Nous découvrons trop tard la note bibliographique suivante : J. DUTREY. Arthrite sanocrisinique. *Prensa med. arg.*, 10 nov. 1932, n° 31, p . 502. Il y aurait lieu de voir si elle ne correspond pas précisément au cas que nous envisagions.

que ces accidents grèvent trop lourdement l'emploi des sels d'or et pour qu'ils en proscrivent l'utilisation. Quelle est donc la valeur clinique relative des différents accidents décrits ? Les accidents généraux doivent-ils être interprétés comme les signes avertisseurs des accidents locaux ? Ceci ne paraît pas résulter de l'examen des observations publiées. Certains accidents locaux ou généraux bénins et fugitifs sont-ils annonciateurs d'autres accidents plus graves ou plus tenaces ? Il est certain que le malade qui a présenté une réaction quelle qu'elle soit est susceptible plus qu'un autre de faire à nouveau des accidents lors d'un traitement ultérieur. Quelle que soit l'hypothèse qu'on envisage — fragilité ou susceptibilité du terrain, toxicité ou valeur agressive de la drogue, dans l'un ou l'autre cas le sujet qui a déjà montré sa sensibilité a plus de chance de la montrer à nouveau qu'un autre. Mais par contre on ne peut guère tracer une hiérarchie des accidents, nous avons cependant noté la gravité relative des différentes manifestations cliniques observées. A un point de vue différent, sans prendre obligatoirement un caractère de signes d'alarme, il y a des signes qui prennent une grande valeur annonciatrice, tels sont :

- le prurit,
- la fièvre,
- l'albuminurie,
- la leucopénie.

## CHAPITRE V

### MÉCANISME ET PATHOGÉNIE

Les accidents des sels d'or constituent à l'heure actuelle un chapitre important des accidents de la chimiothérapie. Alors que les accidents du mercure, des arsénobenzols et du bismuth sont définitivement classés et que les publications qu'on leur consacre sont devenues de moins en moins nombreuses, les accidents des sels d'or connaissent littéralement l'actualité, il n'est guère qu'une autre substance médicamenteuse qui dans ces derniers mois ait suscité autant de discussions : c'est la malonyurée et ses dérivés. Pour ces dernières substances les discussions ont été essentiellement thérapeutiques, une seule hypothèse pathogénique explique le coma barbiturique : il est le fait d'une intoxication et cette conception rend compte de tous les phénomènes observés à l'occasion de ce coma. Le succès constant de la thérapeutique strychnée confirme cette idée. Les érythèmes et les rhumatismes barbituriques qui pourraient susciter des discussions pathogéniques sont trop rares pour être l'objet de discussions importantes.

Or, le polymorphisme des accidents des sels d'or paraît au premier abord rendre impossible toute expli-

cation univoque qui ne pourrait être que simpliste ; aussi, ceux-ci ont-ils eu le privilège de ressusciter toutes les hypothèses et toutes les discussions qu'avaient déjà suscitées et déclenchées les accidents consécutifs à l'emploi des médicaments anti-syphilitiques.

La première notion qui vient à l'esprit pour expliquer les accidents de la chrysothérapie est la notion d'intoxication. Il est certain qu'un certain nombre de sels employés, au moins au début, se sont révélés particulièrement dangereux, déclenchant chez les individus des accidents stéréotypés, destructeurs, fatals à partir d'une même dose, chez des individus d'une même espèce. Il semble bien que les premières expériences de Gilbert et Deval avec les cyanures d'or où les auteurs trouvaient constamment des lésions de néphrite sont à situer dans ce groupe. Quelle place convient-il de réserver aux phénomènes toxiques véritables dus, non pas à la toxicité exceptionnnelle du produit employé, mais au faible écart existant entre la dose thérapeutique utile et la dose toxique ? Combien de fois est-il arrivé, devant l'effroyable gravité de la tuberculose, que les médecins aient élevé la dose, tentés de faire mieux avec plus de substance active ? Il est difficile de répondre, mais il est évident que toute l'éducation thérapeutique des médecins les autorise, au sortir de la Faculté, à concevoir l'efficacité thérapeutique comme proportionnelle à la dose du médicament employé ; l'erreur grossière des homéopathes est de refuser de reconnaître avec quelle fréquence cette conception est vraie mais dans le cas des sels

d'or, cette conception ne se trouve justifiée entièrement que dans certaines limites et il est juste de reconnaître que ces limites sont assez étroites. Aussi sommes-nous autorisés à penser que si les faits légitimes, typiques d'intoxication sont mal connus et n'ont été que rarement publiés, ils n'en existent pas moins et méritent d'être discutés.

En dehors des faits d'intoxication par l'emploi d'un sel d'or réellement nocif ou par l'injection d'une dose excessive, certains auteurs ont émis l'hypothèse du rôle des impuretés que pourraient renfermer les produits employés. Une hypothèse assez analogue admet la possibilité de la constitution, à partir d'un produit thérapeutique non dangereux mais instable, de substances nouvelles, formées au contact de l'air ou du solvant et capables d'intervenir comme un poison véritable.

L'hypothèse du biotropisme a été créée par MILIAN pour expliquer les accidents de l'arsénothérapie, elle est très séduisante : elle suppose que la substance étrangère introduite dans l'organisme afin d'y provoquer la destruction d'un microbe donné est capable de déclencher, au moins d'une manière transitoire, l'exaltation de la virulence de microbes existant chez l'individu traité. On conçoit toutes les possibilités que cette hypothèse permet d'envisager. Tout d'abord, un nombre important de germes jusque là saprophytes peuvent voir leur virulence s'exalter, franchir le seuil des manifestations cliniques, ils deviennent pathogènes et c'est ainsi qu'on aurait l'occasion d'observer

des rougeoles, des scarlatines, des zonas, des herpès biotropiques. Ce biotropisme est dit biotropisme indirect parce qu'il exalte un germe différent du germe de la maladie que l'on veut traiter. Il semble que dans la thérapeutique par les sels d'or cette éventualité ait été réalisée, quoique rarement. Dans ce cas la réaction observée a tous les caractères du biotropisme, incubation constante égale à neuf jours, évolution bénigne d'une fièvre éruptive par exemple qui s'accompagne de signes généraux modérés.

Une explication analogue pourrait être donnée pour les autres localisations des réactions post-auriques. En opposition avec ces faits de biotropisme indirect les auteurs ont signalé des faits de biotropisme direct qui réalisent une véritable réaction d'Erxheimer de la tuberculose. Les auteurs ont signalé l'exagération des signes généraux (température plus élevée, amaigrissement plus marqué), l'exagération des signes fonctionnels (toux, expectorations); l'exagération des signes physiques. Parfois même on a vu apparaître des signes en foyer dont il est difficile de dire s'ils traduisent une zone de congestion due à un germe banal (biotropisme indirect) ou une réaction focale, centrée par des lésions bacillaires (biotropisme direct).

La preuve du biotropisme est difficile à administrer. En effet, on tire argument des signes infectieux ajoutés, de la contagiosité des accidents observés, de l'immunité qu'ils peuvent conférer; mais on connaît des maladies infectieuses véritables qui, dans certaines formes, ne s'accompagnent que de très peu de signes

dits infectieux et d'autre part la présence de ces signes dans la maladie du sérum ne suffit pas pour faire de cette affection une maladie infectieuse. On voit, qu'absents ou présents les signes infectieux seuls ont peu de valeur. La notion de contagiosité serait importante à retenir mais nous devons reconnaître que dans les observations que nous avons, nous ne la voyons guère signalée, cependant la réunion des malades en agglomération sanatoriale paraît devoir favoriser particulièrement ces contagions. C'est de véritables petites épidémies qu'on aurait dû voir signaler et il n'en a rien été. Quant à l'argument tiré de l'immunité conférée par l'éruption biotropique, il est bien difficile de lui donner une grande valeur : certes, les cas de récides sont peu nombreux, mais, combien de fois a-t-on repris la médication aurique chez un malade où elle avait déjà paru déclencher des accidents ? Combien de facteurs, enfin, peuvent empêcher la récive en dehors de l'immunité spécialement chez ces malades dont l'état physique se modifie sans cesse et où les conditions de l'expérience changent constamment.

Dans quelle mesure l'hypothèse biotropique s'applique-t-elle aux accidents des sels d'or ? Nous avons déjà signalé qu'un petit nombre seulement des observations publiées l'invoquait. D'ailleurs la critique générale du biotropisme limite considérablement le nombre des observations qui répondent exactement à l'idée de MILIAN et parmi celles-ci il convient encore de faire des restrictions. L'analyse des observations montre, en effet, au moins pour les éruptions, que si la

forme éruptive observée est typique, les autres signes : incubation, invasion, exanthème, signes infectieux, évolution, contagion, etc... sont le plus souvent discordants par leur aspect ou leur fréquence par rapport à l'exanthème.

Cette discordance conduit à formuler trois nouvelles hypothèses :

1° Ces exanthèmes seraient dus à des germes particuliers ;

2° Ces exanthèmes seraient dus aux germes ordinaires mais modifiés ;

3° Ces exanthèmes seraient dus aux germes ordinaires mais évoluent sur un terrain modifié.

La seule coïncidence enfin peut encore expliquer un certain nombre des cas observés.

On comprend facilement que des hypothèses analogues puissent être formulées pour les autres localisations.

.....

Nous devons maintenant envisager l'hypothèse de l'intolérance formulée par Tzanck, généralisée dans la thèse de son élève SIDI, adaptée aux accidents de l'autothérapie par DUMAREST, LEBEUF et PAVIE ; par LEBEUF et MOLLARD, reprise à ce sujet par GATÉ et ses collaborateurs. Nous empruntons à TZANCK, lui-même, la définition de l'intolérance, en rappelant toutefois que lui-même insiste sur la difficulté et la rareté avec lesquelles la désensibilisation peut être obtenue : « L'intolérance est un processus biologique réactionnel en

présence d'un facteur (réactogène) avant même qu'il soit en état de nuire.

Ce processus essentiellement défensif peut dépasser son but et donner des accidents, généraux ou locaux, innés ou acquis, qui traduisent l'hypersensibilité de l'organisme et peuvent être évités par la désensibilisation. »

TZANCK définit l'intolérance en l'opposant à l'intoxication. Il montre que l'agent toxique est défini et identifié par ses effets. Au contraire, le facteur d'intolérance est quelconque, très souvent inoffensif pour des individus ordinaires et ses effets ne caractérisent que celui qui les présente. Les effets du toxique sont proportionnels aux doses et, pour une dose donnée, identiques chez tous les individus d'une même espèce. Le facteur d'intolérance ou, pour mieux dire, l'agent provocateur, le réactogène peut provoquer des manifestations inégales, diverses et même pour les très petites doses.

Au point de vue anatomique le toxique détruit, le réactogène provoque des lésions fluxionnaires et spontanément résolutives. Il faut souligner que la bénignité de ces lésions est surtout théorique : si les réactions fluxionnaires d'intolérance se produisent sur un parenchyme noble, très différencié, le blocage momentané de sa fonction peut devenir fatal : une érythrodermie peut être longue, sévère et finalement guérir ; une anurie ne peut au contraire se prolonger que très peu de temps sans compromettre la vie du malade. Mais avant d'interpréter les accidents des sels d'or

comme des phénomènes d'intolérance, il faut définir celle-ci d'une manière plus précise et en particulier la définir par ses propriétés. Pour TZANCK, l'intolérance, manifestation individuelle, présente :

1° Une cause externe occasionnelle.

2° Une spécificité biologique qui traduit les réactions de l'individu observé.

3° Elle n'est susceptible ni de contagions ni de reproduction expérimentale.

4° Ses lésions sont labiles.

5° Elle est modifiée par le terrain individuel sur lequel elle évolue.

6° Les tests cutanés (CutI-Intradermo, etc...) donnent des résultats individuels.

7° L'évolution se fait par poussées.

8° Le retentissement humoral se traduit par les manifestations de la crise colloïdoclasique.

Dans le cas qui nous intéresse nous retrouvons tous ces caractères pour de nombreuses manifestations, il est pourtant difficile de rattacher simplement et totalement tous les faits observés à l'intolérance. Des auteurs avertis comme ALAJOUANINE, MAURIC et FAUVERT estiment difficile de départager, dans certains cas, l'intoxication de l'intolérance. TZANCK fait la synthèse de ces notions et précise davantage dans une communication faite avec PAUTRAT et KLOTZ à la Société médicale des Hôpitaux de Paris (mars 1934) à l'occasion d'une observation de polynévrite associée à une érythrodermie et pour lesquelles il invoque comme cause déclenchante les injections de sels d'or que le

malade avait reçues pour un érythème induré de BAZIN. Voici comment s'exprime TZANCK en cette occasion :

« Nous pensons que l'intoxication et l'intolérance ne s'excluent pas nécessairement. Un phénomène biologique peut mettre en branle divers processus et ces derniers peuvent se combiner à des taux divers. Le rôle du clinicien est d'établir la part de l'un et de l'autre et cette part peut varier selon les circonstances.

La connaissance des types extrêmes dans lesquels l'intoxication ou l'intolérance peuvent être reconnues à l'état presque pur permettront de dégager les caractères qui leur appartiennent en propre et par cela même, de les reconnaître lorsque le phénomène est plus complexe.

L'intoxication pure est subordonnée à la cause qui la provoque, elle est proportionnelle aux doses, peut être obtenue chez tous les sujets pour des doses suffisantes (susceptibles seulement de variations minimales suivant les sujets) elle peut être reproduite sur les animaux de la même espèce. C'est par exemple ce qu'on observe en cas d'intoxication par l'oxyde de carbone.

L'intolérance pure est identique à elle-même malgré la variété des « réactogènes » en cause. Elle ne peut être réalisée que chez les sujets prédisposés. Les doses sont très variables selon les sujets.

L'intoxication pure est rarissime. Déjà pour les toxiques véritables la part individuelle intervient ; pour peu que la vie se prolonge, la réaction se sura-

joute à la lésion. Même pour une brûlure sitôt dépassée une véritable phase physico-chimique, la période réactionnelle prend la première place.

L'intolérance pure, au contraire, existe sans aucun doute, notamment lorsque le réactogène est une substance inoffensive pour tous ou qu'il intervient à une dose qui n'est vulnérante pour personne. C'est le cas des manifestations inflammatoires protéiniques : maladie du sérum, arthrites, néphrites protéiniques. C'est également le cas pour les faits, dits d'idiosyncrasie (intolérance innée), où la part individuelle paraît dominante, mais que toutes sortes de nuances rapprochent de la sensibilisation (intolérance acquise). Entre les deux extrêmes, l'intoxication pure qui pratiquement n'existe pas, et l'intolérance pure relativement rare, se trouve la majorité des cas cliniques dans lesquels la cause nocive n'est pas négligeable, et par là le processus toxique semble manifeste. Mais le rôle du terrain ne saurait guère être sous-estimé, car cette complication ne survient manifestement que chez certains sujets prédisposés. Ce sont là les faits précisés de beaucoup les plus nombreux, dans lesquels il s'agit de discerner la part de la lésion et celle de la réaction. Et c'est là que la connaissance des formes pures paraît du plus grand intérêt. D'ailleurs, comme l'a bien établi pour la quinine SÉE, on peut facilement, pour une substance donnée, distinguer les accidents de l'intoxication, que seule provoque cette substance, sur tous les sujets, pour peu qu'on atteigne la dose nécessaire, des accidents d'intolérance qui s'observent

chez les sujets prédisposés seulement et qui sont identiques pour des substances très diverses.

En dehors des considérations cliniques et doctrinales des auteurs, existe-t-il des considérations pratiques qui confèrent soit à l'intolérance, soit au biotropisme, soit à l'intoxication un intérêt particulier ? En tout état de cause l'intoxication ne paraît pas, dans les observations, d'une manière suffisamment évidente pour que l'on écarte systématiquement l'emploi des sels d'or de la thérapeutique. Le biotropisme paraît expliquer incontestablement des cas particuliers, il ne saurait être tenu pour négligeable.

Si l'intolérance est encore l'objet de critiques diverses, il ne faut pas moins reconnaître qu'elle a été conçue à un moment où on n'avait encore publié qu'un nombre limité des accidents de l'aurothérapie et qu'elle paraît s'adapter à la majorité des faits publiés depuis. On ne saurait repousser une hypothèse précisément parce que des faits nouveaux viennent la confirmer ; le fait même qu'ils ont été prévus par l'hypothèse renforce singulièrement la valeur de celle-ci.



## CHAPITRE VI

### PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

Peut-on faire des sels d'or malgré la gravité de certains accidents ?

On peut rappeler ici l'ostracisme farouche porté contre certains médicaments ou moyens thérapeutiques alors qu'ils venaient à peine de voir le jour. Tel est le cas de la thérapeutique arsénobenzolique dans la syphilis : la crise nitritoïde et l'apoplexie séreuse firent condamner par certains auteurs, d'une manière absolument formelle, les arsénobenzols, puis, l'importance et la qualité des résultats obtenus firent revenir les auteurs sur cette opinion, d'autant plus que la fréquence relative des crises nitritoïdes, appréciée à sa juste valeur, apparut comme moins grande. D'ailleurs, le choix des médicaments et la surveillance des malades ont fourni encore des éléments importants de sécurité. La transfusion sanguine a connu, elle aussi, des critiques très vives et des renversements successifs d'opinion, la faveur actuelle n'est justifiée que par des progrès réels qui ont supprimé les seuls dangers sérieux de la méthode. Dans le cas des sels d'or, c'est incontestablement dans cette voie qu'il faut s'engager. Il faut savoir choisir des indications de traitement telle

que le risque à courir soit comparativement minime. C'est pourquoi il nous paraît discutable de faire de la chrysothérapie à un malade atteint de rhumatisme chronique maladie grave fonctionnellement mais maladie n'intéressant jamais le pronostic vital. De même il nous paraît indiqué de faire des sels d'or à un tuberculeux pulmonaire bilatéral chez qui la collapsothérapie est insuffisante ou impossible.

Il va de soi que si la conservation de l'état général est nécessaire pour que le médicament puisse agir, on saura s'en servir chez des sujets en bon état, le danger issu de la tuberculose constituant une indication suffisante.

Il faut évidemment choisir le médicament le moins dangereux et la dose la plus efficace. Sans entrer dans des considérations pharmaceutiques sur la qualité même de la drogue, nous pouvons rappeler que les médicaments injectés en solution aqueuse diffusent d'une manière plus régulière mais aussi plus rapide, que les médicaments à excipient huileux diffusent plus lentement mais aussi d'une manière moins régulière ; HINAULT et MOLIARD les recommandent. La voie de l'injection elle-même, son mode, sa vitesse, le rythme des piqûres sont des facteurs signalés par les auteurs dans la genèse des accidents. On ne peut édicter à ce sujet que des règles très générales : la lenteur d'injection, l'espacement des doses sont des garants de sécurité non parce qu'ils diminuent la dose absorbée dans l'unité de temps mais parce qu'ils facilitent le contrôle de l'état du malade. D'ailleurs, un autre facteur inter-

vient : la nécessité d'injecter une dose minima au-dessous de laquelle l'effet thérapeutique ne serait pas obtenu. Si bien que les deux obstacles existent : faire trop peu et ne pas agir, faire trop et nuire. Nous avons vu toutefois l'importance relative de ces considérations puisque les accidents peuvent apparaître pour les doses les plus faibles, une dose inactive peut être déjà dangereuse chez certains individus.

Il reste donc une ressource, c'est la surveillance attentive du malade. Elle est capable de dépister les accidents dès le début, avant même leur manifestation clinique, ce qui peut permettre, dans certains cas, de les enrayer ou au moins d'en éviter l'aggravation.

Nous avons déjà signalé la valeur révélatrice de la fièvre, fièvre modérée qui suit immédiatement la piqure et qui doit engager à surveiller de plus près le malade et en particulier à faire chez lui une étude sanguine pour dépister une anémie, une agranulocytose au début. HINAULT, MOLLARD et PAVIE ont étudié la valeur de l'éosinophilie. Voici comment ils s'expriment à ce sujet : « L'éosinophilie nous est apparue, d'une façon constante, au cours d'aurides cutanées et muqueuses (érythèmes variés, stomatites, érythrodermies, urticaires, etc. au point que nous avons cru tout d'abord qu'elle leur était exclusivement liée. Puis nous l'avons retrouvée lors d'autres accidents, d'ordre général, qui avaient tous les caractères de l'intolérance idiosyncrasique ou acquise.

Le pourcentage des éosinophiles varie : 6 %, 10 %, 15 %, sont des chiffres courants, mais on peut en

observer bien davantage, puisqu'un cas en présentait 38 %. Le taux des éosinophies n'est pas forcément en relation avec l'intensité des accidents, bien qu'il apparaisse en général plus faible lors d'une stomatite, par exemple, qu'au cours d'une érythrodermie généralisée.

Dans un certain nombre de cas, au moins, mais nous ne pouvons affirmer qu'il en soit toujours ainsi, l'apparition des éosinophiles dans le sang circulant, précède celle des accidents. C'est ainsi que chez trois de nos malades, de nouvelles piqûres ayant été faites, malgré la constatation d'une éosinophilie nette, par suite d'une erreur dans la transmission du résultat, nous avons vu survenir des accidents que nous pensions éviter : urticaire, œdème de QUINCKE, stomatite (Cf aussi Th. DE MARGOUT).

Sans entrer ici dans aucune interprétation théorique, nous pouvons constater que l'éosinophilie, survenant au cours de la chrysothérapie, nous paraît exprimer un type de réaction de refus de l'organisme dont les caractères cliniques et les modalités d'apparition sont ceux de l'intolérance cutanée en général. Nous ne pouvons affirmer que dans tous les cas d'intolérance on doive la rencontrer ; il n'en reste pas moins qu'elle constitue par sa fréquence, un signe précieux, dont la prudence veut qu'on tienne compte, et que nous avons vérifié, depuis, avec Fabre DE PARREL.

Pour l'interprétation de ce signe, il faudra naturellement penser aux autres causes possibles d'éosinophilie (parasites, asthme, convalescence des poussées,

usage de certains médicaments), et donc se baser sur un examen de départ comme point de comparaison.

Ainsi que nous venons de le voir, cette éosinophilie peut avoir une certaine valeur préventive. Nous conseillons un examen systématique du sang, et si le nombre des éosinophiles dépasse 8 %, nous devons suspendre momentanément le traitement et rechercher attentivement les phénomènes d'intolérance. »

L'albuminurie a été signalée dès les premières observations, elle engage à cesser le traitement qui ne sera repris qu'après disparition de l'albuminurie. Par contre la tuberculose rénale n'est pas une considération.

Enfin le prurit est un signe de première valeur, mais il ne fait que commander de suspendre le traitement. Il n'est pas rare que celui-ci puisse par la suite être repris et mené à bonne fin. HINAULT et MOLLARD recommandent d'injecter un mélange du sel d'or et d'hyposulfite de magnésie.

« Il est bon, comme VILLARET, IMBERT et Justin BEZANÇON l'ont réclamé dès la première heure, d'administrer simultanément un traitement opothérapique à base d'extraits de foie ou une médication cholagogue. Cette précaution nous paraît d'autant plus opportune que nous avons dit l'importance que nous attachions aux troubles dyspeptiques. On pourra recourir également au glucose chimiquement pur suivant la formule de BONN et d'HEUCK et VONKENNEL. On pourra le prescrire sous différentes formes. Nous recourons au mélange suivant que le malade devra

absorber chaque jour pendant toute la durée du traitement et même deux ou trois semaines plus tard :

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| Glucose chimiquement pur.      | 50 gr.   |
| Acide tartrique.....           | 1 gr. 50 |
| Eau (q. s. p.).....            | 125 gr.  |
| (à renouveler tous les jours). |          |

Chez les malades dont l'intestin est fragile, nous injections dans la même piqûre une ampoule de sanocrysine et une ampoule de gluconate de calcium. Chez les albuminuriques, nous conseillons systématiquement des extraits de rein ; chez les grands malades, l'emploi de sérum glucosé adrénaliné pourrait prévenir les accidents de choc. »

Quant au traitement curatif des accidents, on sait que la certitude du diagnostic de biotropisme autorise à pousser la médication commencée ; s'il s'agit d'une intoxication, il faut au contraire cesser. Mais puisqu'il s'agit le plus souvent de réaction d'intolérance, il faut tenter chez ces malades une désensibilisation méthodique. Pour GATÉ, THIERS et CUILLERET, on y parvient en continuant l'administration du médicament à des doses normales. Ces auteurs eux-mêmes d'ailleurs limitent ce procédé aux cas bénins. JERSILD recommande l'hyposulfite de soude intraveineux, d'autres se sont adressés à l'hyposulfite de magnésie utilisé à raison de 1 gr. par jour.

Certains auteurs recommandent les extraits de rate. Dans l'agranulocytose la transfusion sanguine n'a pas

donné les résultats espérés, non plus que le nucléinate de soude. Ces procédés restent on le voit médiocres. On a surtout à l'heure actuelle l'impression que des doctrines s'affrontent et qu'au moins un des éléments du problème, la fréquence des accidents, n'est pas assez connue. Nous nous sommes efforcés de fixer la physionomie clinique des accidents observés. Nous estimons que leur pronostic global et la valeur réelle du traitement aurique ne pourront être connus qu'au moment où des statistiques suffisantes permettront de comparer facilement la fréquence relative de chaque variété d'accidents et leur évolution.



## CHAPITRE VII

### OBSERVATIONS (1, 2)

#### OBSERVATION I

*Erythème morbiliforme aurique*

(Observation du Service

du Pr. Alphonse PELLÉ, de Rennes)

Marie Be..., âgée de 13 ans et demi, est hospitalisée salle Sainte-Anne pour une pleurésie sérofibrineuse droite, cette affection est en apparence primitive. On en trouve tous les signes cliniques et radiologiques, elle est affirmée par une ponction exploratrice. Au bout de quinze jours d'hospitalisation on fait à la malade une injection intraveineuse de 5 cg. de Crisalbine, le lendemain la température passe de 37° 5 à 40°, il existe quelques éléments maculeux arrondis, rouges et légèrement prurigineux sur le dos des mains. Deux jours après l'injection médicamenteuse

(1) Nous donnons dans le chapitre « bibliographie » les références exactes et complètes des observations que nous avons trouvées dans la littérature.

(2) Notez la fréquence avec laquelle on trouve associé dans les observations plusieurs des accidents décrits. Ces associations d'accidents sont assez caractéristique de la pathologie provoquée et prennent une véritable signification pathogénique.

la température se maintient à 39, 40, et l'érythème s'est généralisé à tout le corps, son aspect est tout à fait comparable à celui de la rougeole, mais le signe de Köplick n'a été trouvé à aucun moment. D'autre part, le siège initial de l'éruption est tout différent de celui de l'éruption initiale de la rougeole. Quatre jours après l'unique injection de sels d'or, l'éruption a disparu, la température est normale. Vingt-trois jours après l'entrée de la malade dans le service on ne trouve plus de signes cliniques ni radiologiques d'épanchement de la plèvre. Aucune éruption n'a été observée dans la salle Sainte-Anne dans les jours qui ont précédé ou suivi l'éruption de notre malade.

## OBSERVATION 2

*Scarlatine biotropique après injection de sels d'or*  
(MM. F. CODVELLE et R. SOHIER)

Mi... adjudant, cinquante et un ans, entre au Val-de-Grâce dans le service de l'un de nous, en janvier 1932, porteur d'une mono-arthrite de l'épaule droite, évoluant depuis plusieurs années, et qui est restée rebelle à tous les essais thérapeutiques. Après un examen complet qui ne révèle aucune autre lésion que celles de l'article, nous commençons un traitement aurique par l'injection de 0 gr. 10 de crisalbine (19 janvier). Dans la soirée, malaise léger, céphalée et état subfébrile (38°). Le lendemain, tout s'apaise, et tout a disparu le troisième jour. Ni albumine, ni éruption.

Le 26 janvier, une même dose de sels d'or déclanche dans les mêmes délais des incidents identiques, aussi bénins et fugaces.

Le 2 février, une nouvelle injection de 0 gr. 10 du même sel n'est pas suivie du malaise prévu, et la température reste à 37°, ainsi que le lendemain. Le malade s'en félicite, mais hélas il lui faut bientôt déchanter : le 4 février la céphalée reprend, avec cette fois dysphagie et vomissements. Température : 38°. L'angine rouge, la teinte framboisée de l'oro-pharynx annoncent l'éruption qui, le matin du 5 février, apparaît aux plis du coude, à l'aîne, puis se généralise. La fièvre est violente (40°), le pouls à 110. Le 6 février, Mi... présente la plus belle scarlatine que nous ayons vue depuis longtemps. Eruption écarlate généralisée, lie de vin, avec quelques pétéchie aux plis cutanés, pâleurs des régions mentonnières et péri-buccale, énanthème oro-pharyngé. La langue porte sur ses bords un liseré carminé, qui s'étale peu à peu et dessine le V classique. Le malade n'accuse aucun prurit.

Le 8 février, les signes généraux commencent à s'amender, l'éruption pâlit. Dix jours après, la langue est lisse et vernissée, la desquamation s'amorce, furfuracée au cou, au pli du coude, à l'abdomen. Elle gagne les membres, dont les extrémités pèlent en larges lambeaux, intarissablement ; au quarantième jour, elle n'est pas encore terminée.

Par ailleurs, l'évolution de cette scarlatine a été dépourvue de tout incident, et de toute complication, rénale en particulier. Le 19 mars, le malade quitte le

service de notre ami et maître ZOELLER, où il est traité depuis le début de l'éruption. Après un mois de convalescence, il rentre dans notre service. Sa monoarthrite n'a pas daigné réagir en bien ou en mal, ni à la scarlatine épisodique, ni à la chrysothérapie, à vrai dire insuffisante, tôt interrompue et qui n'a pas été reprise.

Notons, pour y revenir plus loin avec quelques précisions, que Mi... n'avait jamais eu la scarlatine, malgré des contacts familiaux antérieurs (trois ans avant).

Nous avons eu à cœur d'étayer par des épreuves biologiques le diagnostic de scarlatine qu'imposaient les apparences cliniques.

1° Phénomène d'extinction de Schultz-Charlton :  
Le 6 février, on injecte à Mi... (en pleine éruption) dans la peau de l'abdomen 0,4 cc. de sérum, prélevé au vingt-cinquième jour d'une scarlatine typique sur le malade Gr... : extinction totale sur une place de cinq centimètres de diamètre.

Le 15 février, le sérum de Mi..., alors au neuvième jour de maladie, ne produit encore aucune extinction chez des scarlatineux. Mais le 12 mars (trente-cinquième jour) le sérum de Mi... donne chez tous les scarlatineux auxquels on l'injecte un Schultz-Charlton positif.

Chez le malade B... atteint de scarlatine typique, on injecte simultanément les deux sérums de Mi... ; l'extinction ne se produit qu'au point d'injection du sérum du trente-cinquième jour. Cette extinction est

si marquée qu'elle a été présentée aux élèves et que nous vous en avons apporté des photographies.

2° La formule sanguine montre les anomalies (polynucléose — 87 % — et eosinophilie (10 %) considérée comme constantes dans la scarlatine (CHALIER et Mlle PALLOT). Il est vrai qu'on les rencontre aussi dans les erythrodermies toxiques.

3° Par contre, nous n'avons pas pu mettre en évidence de streptocoque hémolytique dans l'oro-pharynx de notre malade. Nous avouons avoir poursuivi cette recherche avec quelque mollesse. Un premier prélèvement au quatrième jour de la maladie est arrivé en mauvais état au laboratoire (tube brisé et souillé). Deux autres n'ont été faits que tardivement (20 février et 10 mars) et sont restés négatifs.

Ajoutons encore qu'une intradermo-réaction pratiquée deux mois après la scarlatine avec une solution de crisalbine à 1 % n'a déterminé qu'une papule rosée de trois millimètres de diamètre, analogue à celles qu'ont présentées d'autres sujets pris comme témoins.

### OBSERVATION 3

#### *Erythrodermie œdemato-vésiculeuse*

(Observation du Service

du Pr. A. PELLÉ, de Rennes)

Eugène Go..., 34 ans, est hospitalisé salle Saint-Ignace pour une bacillose ulcero caséuse banale. Le

malade est traité par l'hyposulfite d'or par voie intra-veineuse ; il reçoit une piqûre par semaine de 0,10 puis 0,20 cg. de crisalbine ; à la dix-huitième piqûre apparaît un érythème léger de la face avec prurit. Cet érythème s'étend à tout le corps dans les jours qui suivent ; au bout d'une semaine il est généralisé, revêtant le type de l'érythrodermie œdematovésiculeuse, suintante et desquamative, fébrile et prurigineuse. Le traitement aurique étant suspendu, l'érythrodermie rétrocede en quatre mois sans associations ni incidents particuliers. La tuberculose du malade a suivi, par ailleurs, une évolution banale et lentement progressive.

#### OBSERVATIONS 4, 5, 6, 7, 8, 9

##### *Stomatite aurique*

MM. Louis FOURNIER, Médecin de l'hôpital Cochin  
et Etienne BOLTANSKI, interne de l'hôpital Cochin

#### OBSERVATION 4

B... entre à la salle Mauriac, lit n° 5, le 22 juin 1926 pour un chancre syphilitique du prépuce, datant de deux mois.

Le malade reçoit les 23 et 25 juin une injection intra-musculaire d'un gramme d'hyposulfite double d'or et de sodium (chrysalbine).

Le 26 juin, stomatite : il s'agit de lésions extrêmement localisées qui siègent sur la moitié gauche de la pointe de la langue, à sa face inférieure. Ce sont

deux papules circulaires, de la taille de petites lentilles, placées l'une derrière l'autre.

Elles sont de couleur blanc jaunâtre. Elles paraissent de prime abord être recouvertes d'un enduit crémeux. Il n'en est rien. Elles sont constituées par l'épithélium lingual lui-même infiltré et œdématié. Elles ne se détachent pas par l'abaisse-langue. Par ailleurs, l'examen ne fournit aucun renseignement ; il n'y a pas d'adénopathie, pas d'éruption cutanée.

Nous prescrivons des lavages de bouche répétés et, le lendemain 27 juin, nous nous trouvons en présence de lésions complètement modifiées. Les plaques sail-lantes sont remplacées par deux ulcérations circulaires, de couleur rosée, entourées d'un petit liséré inflammatoire. Leurs bords paraissent formés par l'épithélium buccal, dans sa couche la plus superficielle.

Il n'y a pas d'infiltration profonde, pas d'ulcérations véritables, pas d'adénopathie sous-maxillaire, sus-hyoïdienne ou carotidienne.

Le restant de la muqueuse buccale est parfaitement sain. Il n'existe pas d'exulcérations en aucun autre point. Les régions des dents de sagesse en particulier, sont absolument indemnes. Il n'y a pas de liséré gingival.

Des frottis et un examen ultra-microscopique ne révèlent aucune augmentation du polymicrobisme buccal banal. On ne caractérise pas ici l'association fusos-spirillaire. Au point de vue fonctionnel, presque rien à noter. Le malade n'accuse aucune douleur

vraie, mais seulement un peu de cuisson au moment de la mastication des aliments épicés.

La température est parfaitement normale ; il n'y a pas d'albuminurie.

La bénignité de cette stomatite paraît ne pas constituer une contre-indication suffisante au traitement, qui est poursuivi.

Le 29 juin, nouvelle injection d'un gramme d'hyposulfite.

Le 1<sup>er</sup> juillet, érythème aurique généralisé, tel qu'il a été décrit dès les premières tentatives de thérapeutique par les sels d'or.

En même temps, on constate une nouvelle poussée de stomatite. Le stade pré-exulcératif paraît avoir été très court, s'il a existé, car l'état buccal, non modifié, le 30 juin, apparaît le 1<sup>er</sup> juillet sous l'aspect suivant :

Une troisième ulcération s'est développée sur la moitié gauche de la face inférieure de la langue. Elle est un peu plus étendue que les deux premières, ovoïde à grosse extrémité antérieure. Elle est extrêmement superficielle, rosée, et paraît en rapport avec la chute de la partie superficielle de la muqueuse. La face dorsale de la langue est saburral.

Par ailleurs, il existe deux autres ulcérations sur la face interne de la moitié gauche de la lèvre inférieure.

Nous ordonnons, outre les lavages buccaux, l'application de glycérine novarsénobenzolée.

Dans les jours qui suivent, l'éruption cutanée dis-

paraît rapidement en même temps que les manifestations buccales.

Le 4 juillet, la rétrocession est presque complète.

Mais deux nouvelles poussées de stomatite vont se produire. Successivement, le 5 puis le 15 juillet, apparaissent de nouvelles lésions, d'ailleurs discrètes, alors que les premières ont presque complètement disparu.

Le 5 juillet, c'est, d'une part, une exulcération du dos de la langue dans sa moitié droite, près de la base ; d'autre part, une macule érythémateuse gingivale au pied de l'incisive latérale droite.

Cette poussée rétrocede à son tour quand, le 15 juillet, nous assistons à la formation d'une macule rouge vif du dos de la langue et à l'apparition d'une plaque blanchâtre sur la face interne de la joue gauche. Cette plaque n'évoluera d'ailleurs pas vers l'exulcération.

Le 16 juillet, une nouvelle manifestation muqueuse apparaît. C'est un placard crémeux de la conjonctive gauche, très analogue à ceux que nous avons vus se produire sur la muqueuse buccale. Il siège sur la paupière inférieure et à l'angle interne de l'œil.

Aucune de ces manifestations ne s'est accompagnée d'adénopathie.

Le 18 juillet, toutes les lésions muqueuses ont disparu. La blennorragie a guéri depuis déjà plusieurs jours, le chancre est cicatrisé et l'état sérologique est très satisfaisant.

## OBSERVATION 5

A... entre à l'hôpital Cochin, le 8 juillet 1926, pour une éruption toxique survenue au cours d'un traitement par l'hyposulfite d'or pour blennorragie.

Cette éruption est survenue après l'administration de 4 gr. 80 d'hyposulfite.

Le 10 juillet, apparition d'une stomatite.

Elle consiste dans un placard blanc grisâtre, qui siège sur la face antérieure du pilier antérieur gauche, et dans un aspect congestif peu marqué, mais diffus, de la muqueuse jugale gauche.

Il existe une légère dysphagie, vraisemblablement liée à l'atteinte du pilier antérieur. La température est normale. Il n'y a pas d'adénopathie.

Les jours suivants, la stomatite se développe, et le 13 juillet, elle atteint son acmé.

Très superficielle, puisqu'elle n'ira pas jusqu'à l'exulcération, elle est très étendue en surface.

Elle occupe toute la voûte palatine tant osseuse que musculaire, avec un maximum dans les régions latérales, réalisant un aspect symétrique en ailes de papillon.

De chaque côté existe :

1° Près de la ligne médiane, deux zones congestives non ulcérées à bord peu nets ; leur fond rose pâle est parsemé de petits éléments rouge vif de la taille d'une tête d'épingle.

2° A distance de la ligne médiane, entre la zone congestive correspondante et les dernières molaires,

un placard blanc jaunâtre qui paraît résulter d'un mélange d'œdème et de desquamation pultacée.

Une telle zone blanchâtre se retrouve sur la ligne médiane à la base de la lèvre ; une autre existe très en avant, immédiatement contre les incisives supérieures.

Des lésions identiques, quoique moins marquées, se retrouvent sur la face dorsale de la langue ; zones congestives près de la ligne médiane, placards blanchâtres à distance.

La recherche des fuso-spirilles est négative.

La dysphagie a augmenté, mais l'adénopathie et la fièvre manquent toujours complètement.

Dès le 14 juillet, d'ailleurs, la rétrocession rapide se produit ; elle aboutit en trois jours à la guérison complète.

## OBSERVATION 6

(LASÈGUE)

N..., malade en traitement par l'hyposulfite double d'or et de sodium pour une blennorragie datant de quinze jours.

Il reçoit successivement 1 gramme, 1 gramme, 0 gr. 50 d'hyposulfite à quatre jours d'intervalle.

Après la troisième injection apparaît une stomatite des plus bénignes, caractérisée seulement par l'apparition de quelques traînées blanchâtres sur la face inférieure de la moitié gauche de la langue avec petites papulo-vésicules.

Cette stomatite disparaît en deux jours.

## OBSERVATION 7

(LASÈGUE)

...., chancre préputial, blennorragie datant d'un mois, traités par l'hyposulfite d'or. Après administration de 3 gr. 50 de sel, apparition d'une stomatite.

Il s'agit d'abord d'une plaque blanchâtre irrégulièrement quadrilatère, d'un centimètre de côté, siégeant sur la moitié inférieure et gauche de la langue.

Puis apparaît une autre plaque qui recouvre le triangle rétro-molaire gauche et deux papules sur la face interne de la joue gauche.

Il n'existe pas d'adénopathie ; la température est normale.

Dès le deuxième jour, à la suite de lavages répétés, la muqueuse se déterge complètement et, à la place des placards et des papules, se voient maintenant des exulcérations rose pâle, entourées d'une muqueuse saine, sans liséré inflammatoire.

Sur les frottis : pas de fuso-spirilles, microbes banaux et en petite quantité.

Dans la nuit du deuxième au troisième jour apparaissent des éléments éruptifs sur le versant cutané de la moitié gauche de la lèvre inférieure. Examinés le matin du troisième jour, ces éléments ont l'aspect de vésicules d'herpès infectées.

En cinq jours, les exulcérations disparaissent. La stomatite guérit complètement. De leur côté, les vésico-pustules se sont desséchées et se sont recouvertes d'une croûte brunâtre.

### OBSERVATION 8

(LASÈGUE, n° 24)

D..., blennorrhagie datant de cinq jours. Traitement par la chrysalbine.

A la cinquième injection (5 grammes, éruption du voile et de la voûte palatine en ailes de papillon, absolument identique à celle de l'observation 2, avec zones congestives rosées semées d'un piqueté rouge et zones blanchâtres plus externes. La langue est indemne.

### OBSERVATION 9

M..., lupus vulgaire de la face et de la muqueuse jugale gauche. Adénites tuberculeuses suppurées sous-maxillaires droites. Ici, c'est seulement à la quatrième injection que nous observons une réaction buccale sous forme de lésions absolument localisées à la langue.

Il existe de l'œdème des bords latéraux, qui gardent l'empreinte des dents.

Par ailleurs, existent sur la partie moyenne du dos de la langue et dans sa partie gauche, deux sillons transversaux, d'un demi-centimètre de long, branchés perpendiculairement sur le sillon médian antéro-postérieur. Leur fond est ulcéré. Néanmoins, les examens microscopiques ne révèlent aucune pullulation microbienne et, trois jours plus tard, la stomatite a complètement rétrocedé.

Nous poursuivons le traitement chimiothérapique de ce lupus, actuellement en voie de guérison.

## OBSERVATION 10

### *Néphropathie atypique avec albuminurie massive au cours de la chrysothérapie*

(MM. Pierre BOURGEOIS, Jean COURTOIS,  
M<sup>me</sup> PORCHER et Jean-Charles GIRAUD)

M<sup>lle</sup> D..., 34 ans, infirmière, entre le 13 décembre 1932 au sanatorium de Brévannes, présentant depuis un mois de petites hémoptysies quotidiennes avec légères poussées thermiques aux environs de 38°.

*Antécédents personnels.* — Depuis l'âge de dix-neuf ans, c'est une malade sujette aux bronchites à répétition.

Au cours d'un premier séjour au sanatorium, en 1919, on découvre une lésion discrète du sommet droit.

En 1918, nous notons une légère hémoptysie sans suites.

Il y a six mois, elle est de nouveau hospitalisée dans le service du docteur Maurice RENAUD pour une poussée hémoptoïque peu fébrile à l'occasion de laquelle elle reçoit neuf injections de complexes d'or. Au cours de ce traitement, elle présente une éruption papulo-vésiculeuse non prurigineuse, qui a été interprétée comme un accident aurique et a déterminé l'interruption de cette médication.

Relevons également dans les antécédents de cette malade deux crises de lithiasse biliaire ; la première, survenue il y a sept ans environ, fut suivie d'ictère ; la seconde, quelque temps après, très frustre, sans

récidive ultérieure. De plus, elle a présenté une forte crise d'urticaire à la suite d'ingestion de poisson. C'est d'ailleurs une femme sujette aux petites poussées d'herpès cataménial, aux œdèmes légers et fugaces des chevilles, en dehors de tout antécédent rénal ou cardiaque.

*Histoire de la maladie.* — A son entrée, la malade présente un bon état général avec même une légère tendance à l'obésité (90 kilogrammes pour une taille de 1 m. 70). L'appétit est excellent. La toux assez marquée ne s'accompagne que d'une minime expectoration dans laquelle on ne retrouve pas de bacilles de Koch. On note une légère dyspnée d'effort. Pas de fièvre. L'examen physique ne révèle qu'un peu de rudesse respiratoire du sommet droit

L'examen radioscopique montre, au niveau du tiers externe du premier espace intercostal droit, deux ou trois nodules réalisant une fausse image circulaire, ainsi qu'un nodule crétaqué de la partie moyenne du hile droit. Le reste des deux champs pulmonaires est indemne.

Etant donné l'excellent état de la malade, la tendance fibreuse nettement favorable de ses lésions pulmonaires et malgré leur unilatéralité, on n'envisage pas la nécessité de créer un pneumothorax, et, ignorant alors les accidents cutanés survenus au cours du premier essai de chrysothérapie, nous décidons de pratiquer un traitement par injections intraveineuses de sels d'or à doses modérées.

Le 16 février 1933, après vérification de l'absence

d'albuminurie dans les urines, on commence les injections intraveineuses de crisalbine par une dose de 0 cc. 05 dissoute dans une ampoule de 5 cc. d'hypo-sulfite de soude à 20 p. 100.

Du 20 février au vendredi 17 mars, la malade reçoit en tout, à doses progressivement croissantes, 0 gr. 80 de crisalbine à raison d'une injection par semaine. L'albuminurie est recherchée systématiquement avant chaque injection intraveineuse, cette recherche est toujours négative.

Le 17 mars, après vérification des urines, la malade reçoit 0 gr. 25 de crisalbine en solution dans l'hypo-sulfite. Aucun incident ne survient.

Le 18 mars, l'attention de la malade est attirée par l'aspect mousseux de ses urines, donnant l'impression d'une émulsion de savon, elle n'éprouve pas le besoin de signaler cette anomalie à la visite.

Le dimanche 19 mars, ce aspect anormal persiste, mais la malade, se sentant bien et ne présentant toujours pas de fièvre, se lève et s'alimente comme d'habitude.

Le lendemain 20 mars, elle signale ce phénomène. On recherche l'albumine : les urines, très troubles, précipitent d'une façon massive avec l'acide acétique présentant le phénomène de l'acétogélification de Chauffard. Le dosage pondéral de l'albumine dans les urines des vingt-quatre heures révèle le chiffre considérable de 60 grammes par litre, soit 80 gr. 75 pour les vingt-quatre heures.

L'examen du culot de centrifugation ne montre alors

ni cylindres granuleux, ni leucocytes, ni hématies.

Le 21 mars, apparaissent des douleurs lombaires bilatérales, plus accentuées du côté gauche, douleurs vives survenant avant et après la miction. La malade se plaint d'une violente céphalée qui va en s'accroissant. A l'examen, on note des œdèmes discrets au niveau de la face et des chevilles.

La tension artérielle est de 16-10 au Vaquez, la diurèse normale (1,250 cc.), l'apyrexie toujours complète.

Albuminurie massive au tube d'Esbach. La malade est immédiatement mise à une diète hydrique presque absolue (lait dégraissé, bouillon de légumes sans sel).

Du 22 au 25 mars, l'albuminurie persiste, massive, les urines vont en diminuant progressivement, 1.000, 700, 500 cc.

Du 22 au 29 mars, le taux de l'albuminurie est suivi de jour en jour par la méthode du tube d'Esbach. Même en employant des urines diluées en tiers, ou au quart, les chiffres donnés par cette méthode ne correspondent en rien aux résultats des dosages par la méthode pondérale (aussi ne les indiquons-nous pas) : mais ils permettent de comparer d'un jour à l'autre l'importance de l'albuminurie. Par cette méthode, nous avons pu suivre de jour en jour la diminution régulière et progressive de cette albuminurie du 21 mars (80 gr. 75) au 29 mars (23 grammes), date du second dosage pondéral.

Le 27 mars, les signes fonctionnels sont au maxi-

mum. La malade accuse de vives douleurs lombaires, une céphalée persistante, violente, avec léger brouillard devant les yeux. Elle présente quelques vomissements bilieux peu abondants, de la diarrhée. Les œdèmes sont toujours marqués, ils siègent toujours à la face et aux malléoles. L'auscultation des poumons révèle des signes de congestion aux deux bases, celle du cœur montre un rythme à trois temps. La diurèse cependant s'est relevée à 1.500 cc. On dose 1 gramme d'urée par litre de sérum. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Le 29 mars, la céphalée a diminué, les douleurs lombaires ont disparu, l'œdème est toujours peu marqué, mais persiste. La tension artérielle est de 14-9 au Vaquez. Le dosage de l'albumine dans les urines des vingt-quatre heures ne révèle plus que 23 grammes. On note à l'examen cytologique la présence de quelques cylindres granuleux assez rares, quelques cellules épithéliales vésicales. Aucun microbe à l'examen bactériologique. On inocule un cobaye sans résultat.

Le 30 mars, la céphalée à son tour a disparu, les œdèmes régressent. La diurèse est abondante (2.000 cc.). Les urines s'éclaircissent (7 grammes d'albumine au tube d'Esbach). Cependant, l'urée persiste à 1 gramme dans le sang. Les protéides sanguins s'élèvent au chiffre considérable de 103 gr. 4, le rap-

$$\text{port } \frac{A \text{ (albumines du sérum)}}{G \text{ globulines}} \text{ est inversé : } \frac{46,5}{56,9} = 0,817.$$

Enfin, le dosage du cholestérol sanguin donne 3 grammes.

Le 1<sup>er</sup> avril, la malade se plaint d'un engourdissement de toute la moitié droite du corps, simple sensation subjective sans paralysie ni troubles de la sensibilité objective. L'œdème malléolaire est plus marqué, nettement prédominant du côté droit. La tension artérielle est de 14-8. A l'auscultation, râles congestifs aux bases pulmonaires et rythme à trois temps ont disparu. La diurèse se maintient légèrement diminuée aux environs de 1.000cc., cependant que l'albuminurie continue régulièrement à régresser.

Le 3 avril, légère obnubilation au réveil, les mictions sont de nouveau douloureuses, l'œdème persiste, stationnaire. La malade accuse une asthénie marquée. L'albuminurie dans les vingt-quatre heures ne s'élève plus qu'à 12 gr. 3.

L'urée sanguine diminue à 0 gr. 90

$$\frac{A}{G} = \frac{42,80}{55} = 0,79$$

Du 6 avril au 10 avril, la malade a ses règles, les douleurs lombaires disparaissent, mais les œdèmes persistent et augmentent le 10 avril, toujours situés aux membres inférieurs.

Le 12 avril, l'albuminurie (dosage pondéral) n'est plus qu'à 10 grammes par vingt-quatre heures. L'urée à 0 gr. 65, le cholestérol à 2 gr. 90, les lipides totaux à 3 gr. 25 (par l'éther-alcool). Les protéides sanguins à 97 grammes par litre. Mais les chlorures sanguins

s'élèvent à 6 gr. 54. Le rapport  $\frac{A}{G} = \frac{38}{59} = 0,64$ .

Dans les urines, il est sensiblement le même :

$$\frac{3,95}{6,93} = 0,56.$$

La recherche des corpuscules biréfringents dans les urines est négative.

Le 13 avril, on fait absorber à cette malade à titre d'essai : 100 grammes de viande grillée.

Le lendemain 14 avril, l'albuminurie, qui était la veille de 7 grammes au tube d'Esbach, s'élève brusquement à 14 grammes. On supprime la viande, et on rétablit le régime végétarien, déchloruré, pauvre en substances albuminoïdes et en graisses. L'albuminurie s'abaisse à 4 gr. 5.

L'amélioration se poursuit chaque jour. Les œdèmes disparaissent, la perte progressive de 14 kilogrammes va de pair avec l'augmentation de la diurèse, et témoigne de la résorption des œdèmes viscéraux.

L'albuminurie se réduit à quelques traces, et finalement, le 2 mai, elle disparaît pour la première fois.

Le 10 mai, l'albuminurie est toujours absente. L'urée sanguine est de 0 gr. 18, la cholestérolémie à 2 gr. 85, les lipides totaux à 3 gr. 60. Les protéïdes sanguins à 71 grammes par litre.

Le rapport  $\frac{A}{G}$  est redevenu normal :  $\frac{52}{19} = 2,7$ ,

mais la constante d'Ambard est un peu élevée : 0,11.

Un nouvel examen du culot de centrifugation ne révèle plus que quelques cylindres granuleux et quelques cristaux de cholestérol.

A partir du 17 mai, devant cet excellent résultat clinique, on essaie d'améliorer le régime.

Progressivement on substitue au galazène du lait complet, puis on autorise 50 gr. de viande soigneusement dégraissée. L'albuminurie ne réapparaît pas.

Depuis ce moment, l'état de la malade se maintient aussi satisfaisant. Avec un régime totalement déchloruré n'excédant pas les 50 grammes de viande journaliers, l'albuminurie n'a plus reparu que de façon intermittente et à l'état de traces indosables.

Le 13 juin, l'albuminurie étant négative, l'urée sanguine à 0,25, on pratique une nouvelle constante d'Ambard qui est normale : 0,08. Le rapport azoté-

$$\text{mique est de } \frac{0,093}{0,29} = 0,32.$$

$$\begin{aligned} & \text{Le rapport azoturique : } \frac{4,51}{4,85} = 0,86. \text{ Le coefficient} \\ & \text{de Maillard égale : } \frac{0,2492}{0,2492 \text{ plus } 4,51} = 5,23 \text{ p. } 100. \end{aligned}$$

Ces coefficients sont donc sensiblement normaux étant donné le régime très hypocarné.

Successivement le 27 mai, puis le 16 juin, on pratique à deux reprises l'épreuve du rouge Congo. Par deux fois elle se montre nettement positive. Une demi-

heure après l'injection du colorant, il n'en persistait plus que quelques traces dans le sérum sanguin. L'élimination par les urines était pratiquement nulle.

Le 17 juin, épreuve à la phénolsulfophtaléine qui donne un chiffre un peu abaissé à 35 p. 100, néanmoins normal.

Le 20 juin, on pratique l'épreuve de la galactosurie provoquée qui se montre elle aussi normale.

Dès le deuxième échantillon d'urine prélevé durant la troisième et quatrième heure qui suivirent l'ingestion du galactose, il ne persistait plus que des traces indosables de galactose. Il avait totalement disparu des autres échantillons d'urine.

Enfin, le 21 juin, on tente, à titre expérimental, de faire ingérer à la malade, en une seule fois, une dose massive d'albuminoïdes (250 grammes de viande). Cette absorption n'est pas suivie de réapparition d'albuminurie.

Le dosage des protéïdes totaux du sérum, ainsi que  

$$\frac{A}{G}$$
l'étude du rapport — avant et après l'absorption, nous  
ont donné les chiffres suivants :

|                     | Protéïdes<br>totaux | Sérum<br>albumine | Globulines | $\frac{A}{G}$ | LIPIDES<br>ASSOCIÉS   |                        |
|---------------------|---------------------|-------------------|------------|---------------|-----------------------|------------------------|
|                     |                     |                   |            |               | aux<br>albu-<br>mines | aux<br>globu-<br>lines |
| Avant l'ingestion.  | 73,7                | 48                | 25,7       | 1,86          | 4,33                  | 1,95                   |
| 6 h. apr. l'ingest. | 75,8                | 47,4              | 28,4       | 1,7           | 4,73                  | 2,21                   |

Donc trois mois après le début de l'affection l'absorption d'une dose massive d'albuminoïdes ne détermine parallèlement ni albuminurie ni modifications de l'équilibre lipo-protéidique du sérum sanguin.

## OBSERVATIONS 11 et 12

*Deux cas de polynévrites sensitives apparues  
au cours d'un traitement par les sels d'or*

(MM. Th. ALAJOUANINE, G. MAURIC et R. FAUVERT)

### OBSERVATION 11

M<sup>lle</sup> Simone B..., vingt-deux ans, nous est adressée à notre consultation de l'hôpital de Bicêtre, le 14 janvier 1933 pour des douleurs des membres inférieurs.

Il s'agit d'une tuberculose pulmonaire diagnostiquée depuis cinq ans, date à laquelle elle a débuté cliniquement par des hémoptysies abondantes. La bilatéralité des lésions n'a pas permis de faire de pneumothorax et elle a été traitée surtout par des cures climatiques.

Le 4 juillet 1932, on a institué un traitement par des sels d'or, devant une expectoration bacillifère persistante avec fièvre irrégulière. Il consista en injections d'allochrysine faites tous les six jours jusqu'au total de vingt-deux injections, soit 3 gr. 30. Le traitement se termina au début de novembre dernier.

A la fin d'octobre, soit quinze jours environ avant la fin du traitement, apparaissent des douleurs qui

siègent d'abord dans la région lombaire, puis, dans la semaine suivante, s'étendent dans la continuité des deux membres inférieurs jusqu'aux orteils. Ces douleurs ont un caractère très pénible ; elles sont tantôt sourdes, tantôt violentes, procédant par crises paroxystiques. Elles consistent soit en tiraillements, soit en douleurs lancinantes, soit encore en brûlures, principalement au niveau de la plante des pieds. Elles ont presque toujours une recrudescence nocturne. Au bout d'un certain temps, elles s'étendent au membre supérieur droit où elles siègent à la racine et aux extrémités.

A la fin de décembre, elles ont pris une intensité telle que le médecin a été obligé de faire jusqu'à trois injections de morphine par jour.

A l'examen, à la fin de janvier 1933, la marche de la malade est peu modifiée, mais la fatigue survient rapidement au cours de la marche. Au niveau des membres inférieurs, la force musculaire est diminuée, surtout à l'extrémité du membre pour les mouvements du pied et également pour la flexion de la jambe sur la cuisse ; cette diminution reste d'une intensité modérée. On note une atrophie musculaire d'ailleurs discrète.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont faibles, mais existent ; les réflexes cutanés plantaires sont en flexion.

L'examen de la sensibilité objective ne décèle pas de troubles notables, ni pour la sensibilité superficielle, ni pour la sensibilité profonde. Mais il existe

une douleur provoquée à la pression des masses musculaires et même une hyperesthésie des téguments au simple frôlement.

Aux membres supérieurs, la force et les réflexes sont normaux.

L'examen électrique montre au niveau des membres inférieurs un léger ralentissement de la contraction musculaire dans le territoire du sciatique poplité externe des deux côtés, surtout à droite, sans que l'on puisse parler de réaction, de dégénérescence partielle véritable, aspect que l'on rencontre fréquemment dans les polynévrites.

Enfin, il faut signaler que la malade souffre d'un prurit intense sur tout le corps, qui a occasionné des lésions de grattage.

La muqueuse buccale est douloureuse ; elle est le siège d'une rougeur diffuse et de ce fait l'alimentation est rendue pénible. Ce phénomène, qui est récent, n'est peut-être pas sans rapport avec les doses de sédol pratiquées depuis quelque temps chez la malade.

Enfin, un examen hématologique a montré un chiffre normal de globules blancs avec la formule leucocytaire suivante :

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| Polynucléaires neutrophiles ..... | 89 % |
| Polynucléaires basophiles .....   | 2 %  |
| Polynucléaires eosinophiles ..... | 1 %  |
| Moyens mononucléaires .....       | 2 %  |
| Grands mononucléaires .....       | 1 %  |
| Lymphocytes .....                 | 5 %  |

L'examen des urines ne montre ni sucre, ni albumine.

Il n'y a aucune tendance aux hémorragies.

Cette malade a été mise en traitement d'ionisation calcique qui n'a pas donné de résultat immédiat et pendant deux mois les douleurs ont persisté avec la même intensité, sans aggravation d'ailleurs des signes objectifs. Puis les troubles ont régressé progressivement.

Nous avons appris depuis par son médecin que cette malade, qui était guérie de sa polynévrite, a succombé à une nouvelle poussée de tuberculose pulmonaire.

## OBSERVATION 12

C... (Jules, vingt-sept ans. Le début des accidents pulmonaires remonte à 1925. A cette date, le malade a présenté une petite hémoptysie marquant le début de l'évolution d'une tuberculose ulcéro-caséeuse, d'abord unilatérale. Un pneumothorax gauche est établi le 9 avril 1926 ; malgré cela, les lésions deviennent bilatérales et nécessitent un pneumothorax droit (août 1927, le 2). En octobre 1928, cessation du pneumothorax gauche, repris en mars 1929, à la suite d'une réapparition d'une expectoration bacillifère. En mars 1932, cessation du pneumothorax droit.

En octobre 1932, à la suite de la réapparition de crachats bacillifères, on commence un traitement par les sels d'or, aux doses et dates suivantes :

|                  |          |
|------------------|----------|
| 24 octobre ..... | 0 gr. 15 |
| 28 octobre ..... | 0 gr. 15 |
| 2 novembre ..... | 0 gr. 25 |

et ensuite 0 gr. 50 de crisalbine toutes les semaines.

On doit associer à la crisalbine des injections intra-veineuses de calcium à cause des accidents intestinaux (diarrhée qui disparaît sous l'influence de cette médication calcique). On cesse la chrysothérapie le 25 janvier 1933. Le malade a reçu une dose totale de 5 gr. 50 environ.

C'est vers la fin de cette série de crisalbine; vers le 20 janvier, qu'apparaissent les accidents nerveux.

Il s'agit essentiellement de douleurs, localisées tout au début, dans la région lombaire, puis siégeant aux deux membres inférieurs.

Ce sont des douleurs vives, diffuses à tout le membre et prédominant dans les cuisses ; elles sont exagérées par le mouvement, se calment un peu par le repos et rendent la marche très pénible.

Leur intensité est variable ; elle s'exagère par crises « intolérables » dit le malade, qui les compare à une rage de dents. Elles sont d'ailleurs erratiques, disparaissent d'un segment de membre pour reprendre sur un autre. Elles sont momentanément calmées par les antinévralgiques.

A l'examen : la station debout ne présente rien d'anormal ; la marche est gênée, précautionneuse, le sujet lève la jambe haut, repose doucement le pied à plat, il dit buter souvent de la pointe du pied et ne

pas marcher droit. En fait, il semble que la crainte et le réveil des douleurs soient cause de ces troubles de la marche. De même, la force est difficile à apprécier, le malade cédant immédiatement à la douleur ; elle ne paraît pas très diminuée.

Les réflexes tendineux, au début sont vifs, surtout les rotuliens ; assez rapidement on constate une diminution notable portant surtout sur les achilléens, mais pas d'abolition complète.

Pas de troubles de la sensibilité objective, à part une douleur vive à la pression des muscles.

On ne note qu'un amaigrissement modéré des membres inférieurs, pas d'amyotrophie nette.

L'ensemble de ces accidents a eu une durée de deux mois et demi ; à partir de février, on a noté leur diminution progressive. Après la disparition des douleurs, le malade accuse encore, pendant quelque temps, une lassitude rapide des membres inférieurs.

Quant à l'évolution de l'affection pulmonaire pendant cette période, le malade a perdu environ six kg. (manque d'appétit, insomnie) qu'il regagne dès la cessation des douleurs ; il n'y a pas eu d'évolution fébrile ; l'état pulmonaire est stationnaire.

### OBSERVATION 13

#### *Un cas de polynévrite aurique*

(M. P. JACOB)

Mme B..., âgée de trente-neuf ans, est en traitement depuis 1924 pour une tuberculose pulmonaire peu

évolutive prédominant dans la région sous-claviculaire droite, tuberculose restant en activité depuis huit ans avec expectorations bacillifères.

Du 24 octobre au 24 décembre 1932, cette femme reçoit 3 gr. 5 de crisalbine intraveineuse ; les injections sont faites tous les quatre ou cinq jours, les six premières sont de 0 gr. 05, 0 gr. 10, 0 gr. 15, 0 gr. 20, 0 gr. 25, 0 gr. 30, les quatre suivantes sont de 0 gr. 35, les trois dernières de 0 gr. 40.

Vers la fin de décembre, quelques jours après la dernière injection, la malade se plaint de douleurs lombaires extrêmement vives irradiant de chaque côté dans les fesses et dans les cuisses, s'accompagnant d'une sensation de fatigue telle que la marche, qui reste possible, est rendue très pénible. Puis apparaissent des douleurs cervicales irradiant dans les épaules, lancinantes, s'exacerbant par crises.

Le 19 janvier 1933, nous l'examinons et ne constatons aucun signe objectif précis ; la force musculaire paraît peu diminuée, la sensibilité à tous les modes est intacte. Les réflexes tendineux sont normaux. La colonne vertébrale vers laquelle la prédominance des douleurs lombaires avait attiré notre attention a conservé toute sa souplesse dans les mouvements de flexion en avant et en arrière.

L'état de fatigue extrême joint à l'existence de douleurs lombaires nous fait penser un instant à un syndrome surrénalien, mais si la tension artérielle est basse : 10-6 (au Vaquez), on ne trouve ni pigmenta-

tion des muqueuses, ni épuisement rapide des forces à l'effort provoqué et répété.

Vers la fin de janvier 1933, cette malade chez qui des souffrances intolérables avaient déterminé un état d'hyperémotivité tel que le moindre bruit lui était devenu insupportable se fait transporter à la campagne chez des parents. Nous l'avons perdue de vue quoique tenu régulièrement au courant de son état. Après trois mois de souffrances extrêmement vives, mais sans que jamais l'impotence musculaire ait été très marquée, les symptômes se sont rapidement amendés et, en mai 1933, nous avons pu revoir cette malade complètement guérie, ne présentant aucune atrophie musculaire, avec des réflexes normaux.

#### OBSRVATION 14

*Un cas de polynévrite et d'érythrodermie aurique*  
(MM. A. TZANCK, J. PAUTRAT et H.-P. KLOTZ)

Il s'agit d'une jeune fille de vingt-quatre ans qui, pour un érythème induré de BAZIN est traitée par des injections d'allocrisine à la dose de 0 gr. 10 par piqûre, à raison de deux injections par semaine. Seules les deux premières injections, parfaitement supportées d'ailleurs, sont de 5 centigrammes.

A partir de la cinquième piqûre, la malade ressent, deux heures après l'injection, de vives douleurs dans la région scapulaire droite. Ces douleurs se reproduisent à chacune des cinq dernières injections et s'accompagnent même de fièvre pour la dernière. La ma-

lade interrompt d'elle-même le traitement, en raison de cette « crise rhumatismale ». La fièvre dure encore trois jours après l'arrêt de la chrysothérapie, mais les douleurs persistent plusieurs semaines ; elles sont accompagnées de paroxysmes très violents, parfois spontanés, parfois aux changements de position. De plus, la malade remarque elle-même (car elle n'a pas été revue pendant deux mois) qu'à cette période la force musculaire, complètement conservée dans les mains et les doigts, était au contraire diminuée à la racine du membre. C'est ainsi que pour faire certains mouvements elle avait besoin de soutenir son avant-bras.

Et de fait, lorsque la malade fut examinée, elle présentait une diminution sensible de la force musculaire d'un bras. Les réflexes, par contre, étaient présents, quoique affaiblis. Il n'y avait aucun trouble de la sensibilité objective.

En résumé, il s'agissait d'une polynévrite à maximum algique ayant duré plus de deux mois. Elle avait débuté à la suite d'une dose de 0,40 d'allocrisine, et la malade n'avait reçu en tout que 90 centigrammes.

Ce qui avait ramené la malade à consulter, ce n'était nullement cette complication, mais l'existence d'une érythrodermie qui s'était, progressivement, installée trois semaines après l'arrêt du traitement, et qui maintenant était presque généralisée, excessivement prurigineuse ; elle était du type œdémateux vésiculeux, bien individualisé par M. MILLIAN.

A l'interrogatoire, on ne retrouve point de prurit après les piqûres d'or, sauf après les deux dernières.

D'ailleurs la malade, outre ses douleurs de l'épaule droite, n'avait signalé aucune réaction pendant la durée du traitement.

La malade fut soumise à un traitement par l'hypo-sulfite de soude et l'éruption, d'ailleurs en décroissance, disparut en trois semaines. Elle avait duré en tout deux mois environ.

L'examen général ne révéla aucun trouble organique : l'examen du sang et de la coagulation était sensiblement normal.

La malade n'avait dans le passé manifesté aucune intolérance médicamenteuse. Quand à l'érythème induré de BAZIN il s'est trouvé amélioré pendant ces événements.

## OBSERVATION XV

### *Áleucie hémorragique*

*observée au cours d'un traitement par la crisalbine.*

### *Evolution favorable*

(M. W. JULLIEN, de Pau)

Mlle M. R..., trente-et-un ans, nous est adressée le 2 décembre 1932 par le Dr Lowys, de Sancellemoz. C'est une grande jeune fille assez maigre, plutôt pâle de figure, dont la maladie remonte à plus de dix ans. Elle n'a commencé à se soigner sérieusement qu'à son arrivée à Praz-Contant, où on lui fait faire une phré-nicectomie droite en octobre 1928. Il existe, depuis toujours, des troubles digestifs sévères en rapport avec

une ptose généralisée de l'estomac et de l'intestin sur laquelle se greffe un état nerveux indubitable. Pourtant, à force de soins, une amélioration certaine se dessine dans ce sens.

Au point de vue pulmonaire, on trouve une condensation du lobe supérieur du poumon droit, fortement rétracté vers le haut, se traduisant par quelques bruits surajoutés très fins dans le creux sus-claviculaire et la fosse sus-épineuse droits : symétriquement quelques taches calcifiées. Dix expectorations pauci-bacillaires par vingt-quatre heures. Températures normales.

Un traitement par la crisalbine est commencé le 5 janvier 1933. On fait une injection tous les quatre ou cinq jours et l'on procède très prudemment étant donnés les antécédents digestifs. Petit à petit, la dose de 0 gr. 35 est atteinte, avec, le 24 avril, un total de 6 grammes. L'amélioration pulmonaire est d'abord manifeste, toux et expectorations diminuent rapidement. Mais peu à peu apparaît une constipation rebelle et le 5 mai, alors que le traitement est interrompu depuis dix jours, on note une petite réaction focale avec recrudescence de la toux et des expectorations, de la fatigue, une langue saburale. La malade se met au lit, et, incidemment, nous apprend que depuis quelques jours elle présente sur le corps des ecchymoses. Immédiatement, on donne deux ampoules d'hépatrol par jour, de l'arrhémapectine en injections intramusculaires.

Le 10 mai 1933. Un examen de sang confirme nos craintes en montrant une neutropénie accentuée avec lymphocytose. Petites taches ecchymotiques à la lèvre

supérieure et dans la bouche (face interne de la joue). Les températures oscillent entre 37° et 28°.

Le 12 mai. Nucléinate de soude commencé. Pyoformine. Tension artérielle : 14 1/2-18 1/2. Temps de saignement, de coagulation, de rétractilité du caillot normaux, 0 gr. 25 d'urée sanguine. Taches ecchymotiques aux mollets, aux mains, aux genoux. Pouls : 120. Léger suintement nasal et gingival depuis trois jours.

Le 14 mai. Vellétés de règles, arrêtées aussitôt.

Le 17 mai. Prostration, pâleur, fatigue extrême. Transfusion 100 cc. d'un donneur groupe III. Peu après, apparition d'un ou deux éléments discrets d'urticaire au front, à la lèvre inférieure, à l'avant-bras. Pas de nouvelles taches ecchymotiques. Pourtant, chaque injection intramusculaire est cerclée d'une large auréole bleue (signe de Koch). Bien-être immédiat, la malade se sent renaître.

Le 19 mai. Le suintement au niveau du nez et des gencives recommence.

Le 20 mai. Transfusion 100 cc. (sang maternel) : grosse poussée de fièvre à 40° le lendemain. Signe du lacet très fortement positif : taches ecchymotiques purpuriques sur tout l'avant-bras. Aucune modification du suintement nasal et gingival qui s'installe définitivement.

Le 23 mai. Hémorragie nasale très importante nécessitant un tamponnement d'urgence des fosses nasales. Hépatrol 2 cc. et arrhémapectine en intramusculaire.

Le 24 mai. Les règles apparaissent très abondantes.

Anthéma qui semble agir favorablement. Tension artérielle : 14,9.

Le 26 mai. Transfusion 100 cc. (frère, groupe IV). Situation inchangée, abattement, gencives et lèvres décolorées. Les dents prennent une teinte gris ardoisé, langue saburrale.

Le 31 mai. Transfusion 100 cc. (frère). Essai de radiothérapie sur les genoux avec un appareil portatif.

Le 2 juin. Troubles oculaires. Un examen du fond de l'œil montre « une très fine hémorragie sur le rebord inféro-externe de la pupille. Hémorragie plus apparente et plus importante en forme de fuseau sur sa partie inféro-externe le long d'une paroi vasculaire ».

Le 4 juin. Transfusion 100 cc. (frère).

Le 5 juin. Gros placards d'urticaire. Idem les jours suivants.

Le 9 juin. Transfusion 100 cc. (premier donneur, III<sup>e</sup> groupe), aussitôt après éléments d'urticaire aux mêmes endroits que précédemment. Signe du lacet net. Mais disparition du signe de Koch.

Le 22 juin. Grosses ménorragies. Anthéma. On commence un traitement par gastréma et le 30 juin par des injections d'acides aminés (hémostra).

Le 2 juillet. Transfusion 160 cc. (frère). Grosse poussée de fièvre à 40° ; vomissements, malaises toute la journée.

Le 5 juillet. Taches visuelles, œil gauche. Plaques d'urticaire aux jambes. Cependant, dans l'ensemble, les températures sont meilleures : 37°6 ou 37°7, la

malade lutte énergiquement et s'alimente le mieux possible.

Le 12 juillet. Transfusion (160 cc.) (premier donneur. Emgé intramusculaire, pas d'élévation des températures au-dessus de 38°2, mais malaises une demi-heure après, troubles nerveux, sensation d'étouffement pendant trois heures, léger gonflement de la lèvre et petit élément ortié sur la jambe.

Le 16 juillet. Transfusion 160 cc. (frère) précédée d'une injection intra-veineuse d'Emgé, malaises pendant la transfusion, légers troubles nerveux et sensation d'étouffement, dans l'après-midi 38°2.

Le 24 juillet. Les forces reviennent de plus en plus, les joues et les lèvres reprennent leur couleur normale, les gencives se teignent légèrement ; petite ecchymose de la main.

Le 26 juillet. Signe du lacet très faiblement positif : piqueté hémorragique punctiforme. Depuis le 21, la malade prend chaque jour du caséinate de fer et de cuivre et l'hémostra est repris le 1<sup>er</sup> août. Dès lors, la partie paraît gagnée, l'appétit revient, les températures se stabilisent, les dents se recolorent. Les injections d'hépatrol sont recommencées.

Le 4 août. La malade peut venir se faire examiner. Elle a engraisé de 6 kilogrammes depuis le 5 mai. Le poumon est tout à fait calme, rien de nouveau.

Le 5 août. Transfusion 140 cc. (frère) précédée d'Emgé intraveineux suivie de la prise d'éphédrine. Troubles très atténués. Quelques palpitations. Lassitude. Légère céphalée.

Le 26 août. Le signe du lacet presque négatif, deux ou trois laches punctiformes..

La formule leucocytaire restant encore anormale, on fait cinq séances de radiothérapie sur les genoux avec chaque fois une dose de 1 H. Elles sont suivies le lendemain d'une sensation d'euphorie caractéristique et d'une amélioration incontestable de la formule.

#### OBSERVATION XVI

*Alcucie hémorragique d'apparition retardée observée  
au cours d'un traitement par la crisalbine*

MM. P. AMEUILLE, Ch. KUDELSKI et R. JOSEPH

Gr... Charles, tailleurs, âgé de vingt-deux ans, originaire de l'Europe centrale, est atteint d'une tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire-bilatérale, avec expectoration bacillifère et pour laquelle un traitement par la crisalbine est institué le 23 novembre 1932 au Centre de Triage de l'Hôpital Cochin. Une première série de 10 grammes de crisalbine, au rythme de deux injections de 50 centigrammes pratiquée deux fois par semaine, est parfaitement bien supportée et suivie d'une amélioration clinique et radiologique telle qu'elle permet au malade de continuer sans incident son métier de tailleur.

Cette amélioration nous incite à entreprendre une seconde série de crisalbine, le 1<sup>er</sup> avril 1933, un mois et demi après la fin de la précédente série.

La seconde série ne comporte que cinq injections de

50 centigrammes que les occupations du malade nous obligent malheureusement à pratiquer de façon irrégulière, à savoir le 1<sup>er</sup>, le 22 et le 29 avril, le 8 et le 13 mai.

Les premiers troubles ne surviennent que quelques jours après les dernières injections, le malade ayant alors reçu la dose totale de 2 gr. 50 de crisalbine dans cette seconde série. Il s'agit de petits incidents hémorragiques, qui, pendant plus d'un mois, ne retiennent guère l'attention du malade parce qu'ils ne retentissent pas sur l'état général et que, bien que divers, ils restent discrets. Ce sont de petites épistaxis quand le malade se mouche, ou des gingivoragies, ou bien quelques taches purpuriques ; une avulsion dentaire est suivie d'une longue hémorragie. C'est seulement deux mois après leur début que ces petites hémorragies répétées entraînent une altération de l'état général, telle qu'elle oblige le malade à entrer à l'hôpital, le 13 juillet 1933.

Ce qui domine alors chez lui, c'est l'aspect de grande anémie qu'il présente, pâleur extrême avec décoloration des muqueuses, asthénie considérable, dyspnée d'effort, amblyopie, céphalée et vertiges.

Une note hémorragique est donnée par de petites épistaxis des gingivoragies, quelques taches purpuriques, la tendance aux ecchymoses et le développement d'un halo hémorragique aux points d'injection. Souffle systolique de la pointe, tachycardie à 120, tension artérielle : 10,5. Anorexie et vomissements, pas de modification du foie ni de la rate, température à 37°4.

aucune modification des signes pulmonaires antérieurs. Examen hématologique du 19 juillet : hématies 1 million 260.000 ; leucocytes 2.000 ; plaquettes 150.000 ; hémoglobine 60 p. 100.

Formule leucocytaire : polyneutrophiles : 8 ; éosinophiles : 2 ; lymphocytes : 58 ; mononucléaires : 32.

Pas d'hématies nucléées ni de myélocytes.

Temps de saignement : six minutes ; temps de coagulation : huit minutes, mais irrétractilité et redissolution du caillot. On observe le signe du lacet.

On trouvera dans le tableau de la page 118 les modifications observées au cours de l'évolution.

L'hépatothérapie, la méthode de CASTLE, les injections d'extrait de moelle osseuse, le nucléinate de soude restent sans résultat. Une transfusion de 150 cc. avec un donneur du groupe IV, provoque une hyperthermie à 40 et du délire. Une séance de radiothérapie pratiquée le 3 août sur les épiphyses supérieures du fémur provoque, trois heures après, l'apparition de quelques hématies nucléées et de quelques myélocytes, mais cette réaction médullaire est transitoire et n'est pas retrouvée le lendemain.

Aggravation des signes cliniques, fièvre à 39°, pas d'autres hémorragies, délire, mort subite par syncope le 6 août, deux mois et demi après le début des premiers accidents. Anémie à 680.000. Aucune modification des signes pulmonaires pendant toute l'évolution.

A l'autopsie, lésions ulcéro-nodulaires bilatérales avec œdème discret des bases. Cœur flasque et pâle,

|                                                  | Hématies  | Leucocytes | Plaquettes | Polynucléaires<br>neutrophiles | Eosinophiles | Basophiles | Lymphocytes | Mononucléaires | Mélocytes |
|--------------------------------------------------|-----------|------------|------------|--------------------------------|--------------|------------|-------------|----------------|-----------|
| 19 juill. ....                                   | 1.260.000 | 2.000      | 150.080    | 8                              | 2            | »          | 58          | 32             | »         |
| 22 juill. ....                                   | 1.220.000 | 3.500      | 42.140     | 10                             | 1            | »          | 65          | 21             | 1         |
| 25 juill. ....                                   | 1.100.000 | 2.400      | »          | 11                             | 1            | »          | 60          | 22             | 2         |
| 29 juill. ....                                   | 910.000   | 1.540      | »          | 20                             | »            | »          | 58          | 22             | »         |
| 1 <sup>er</sup> août .....                       | 1.090.000 | 1.300      | 52.000     | 26                             | »            | »          | 47          | 27             | »         |
| 3 août : 1 <sup>o</sup> avant radiothérapie .... | 1.100.000 | 2.000      | »          | 34                             | »            | 1          | 45          | 20             | »         |
| 3 août : 2 <sup>o</sup> après radiothérapie .... | 1.300.000 | 2.900      | 54.800     | 35                             | 2            | »          | 35          | 22             | 9         |
| 6 août (dérèg) .....                             | 680.000   | 4.300      | »          | 34                             | »            | »          | 44          | 22             | »         |

rate 170 grammes, foie 1.500 grammes ; les viscères, de même que les reins, ont un aspect normal.

Au niveau des côtes, la moelle osseuse est sèche et comme déshabillée et c'est avec peine qu'on peut pratiquer un frottis.

La moelle osseuse est pauvre en cellules, on n'y rencontre pas de polynucléaires adultes, parmi les myélocytes une grande proportion d'éosinophiles est à signaler.

#### OBSERVATION XVII

*Un cas d'agranulocytose  
chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine  
(MM. JACOB et D. DOUADY.)*

M<sup>me</sup> A... (Nathalie), de nationalité russe, brodeuse, âgée de quarante et un ans, entre le 3 décembre 1929 dans le service de M. le Docteur RIST, salle Lévy-Franckel, pour une tuberculose pulmonaire unilatérale gauche excavée dont le début semble remonter à deux ou trois ans.

La toux est surtout intense, nocturne et matinale, depuis le mois de mai 1929. L'expectoration est abondante, muco-purulente. Deux examens de crachats pratiqués en octobre 1929 montrent de nombreux bacilles de Koch. Il n'y a jamais eu d'hémoptyxies. L'amaigrissement a été de 5 kilogrammes en cinq mois. L'appétit est diminué.

Dans les antécédents personnels on note, vingt-cinq

ans auparavant, « pleurésie » non vérifiée par ponction, et, il y a huit ans, des épisodes pulmonaires étiquetés « congestions ». Des examens de crachats pratiqués en 1920 et 1922 n'avaient pas montré de bacilles de Koch.

La mère de la malade a été atteinte de tuberculose pulmonaire il y a une trentaine d'années ; elle est actuellement assez bien portante, âgée de soixante-sept ans. Le père est mort à l'âge de soixante-douze ans.

Le mari de la malade est mort il y a huit ans, d'une cardiopathie.

Deux enfants ont subi une visite prophylactique : ils sont bien portants.

A son entrée à l'hôpital, l'état général de la malade est assez bon, la température sub-fébrile ( $37^{\circ}6$  à  $38^{\circ}$  le soir), l'expectoration de 20 à 40 crachats par jour.

L'examen des poumons montre des signes cliniques assez discrets : craquements très rares, à timbre humide au sommet gauche, dans une zone d'obscurité respiratoire.

L'image radioscopique et le cliché radiographique montrent une cavité arrondie, au niveau de la clavicule gauche, dans une zone de condensation peu accusée. Le reste du poumon et le poumon opposé paraissent normaux.

Dans ces conditions, on pratique le 13 et le 14 décembre 1929, deux tentatives de pneumothorax artificiel qui sont infructueuses.

Sous l'influence du repos la malade accuse d'ail-

leurs une légère amélioration, la courbe des crachats tombe de 40 à 20 par jour. Le poids passe en un mois de 62 kg. 900 à 64 kg. 900.

Le 31 décembre, on institue un traitement par la crisalbine, en injection intra-veineuse. La malade reçoit tous les quatre ou cinq jours, d'abord 5, puis 10 centigrammes, qui portent la dose totale à 130 centigrammes en douze piqûres, entre le 31 décembre et le 4 mars 1930, soit soixante-sept jours.

Pendant la durée du traitement, l'état général s'améliore sensiblement, le poids passe de 64 kg. 900 à 66 kg. 800, la température reste sub-fébrile, et l'expectoration, de 15 à 20 crachats par jour, reste bacillifère. On ne note aucune modification de signes cliniques ni radiologiques.

On n'a constaté, à aucun moment, au cours du traitement, de signes d'intolérance, il n'y a pas de poussée thermique consécutive aux injections, ni de vomissements, ni de diarrhée. Les urines, à aucun moment, n'ont contenu d'albumine.

Le 9 février 1930, la malade est prise de violents frissons, d'une céphalée intense avec prostration. La température est à 38°2, le lendemain matin 39°9, le lendemain soir 40°6.

La gorge est douloureuse, l'examen montre une rougeur diffusé des piliers et du voile ; il n'y a pas de signes pulmonaires.

Dans les jours qui suivent, cette angine montre des signes de gravité particulière.

La température se maintient aux environs de 40 pen-

dant onze jours, ne descendant qu'une fois au-dessous de 39°6.

Le pouls est entre 110 et 120.

Les urines sont rares : 750 et 500 cc.; elles contiennent de l'albumine en faible quantité : 0 gr. 25.

La céphalée est marquée, surtout au début ; la malade est prostrée, ne dormant pas ; le teint déjà assez pâle devient terreux. Il n'y a pas d'ictère cutané ni conjonctival.

On ne trouve aucun signe à l'examen viscéral ; les lésions pulmonaires n'ont pas changé et ne donnent toujours que les mêmes signes cliniques très discrets.

Les bruits du cœur sont normaux, la tension artérielle 13.7.

Le foie est normal ; la rate n'est pas hypertrophiée, on ne note pas d'adénopathies.

Il existe de la diarrhée de plus en plus marquée.

Localement, on note surtout une angine à tendance œdémateuse ; le voile, la luette, les piliers sont rouges : il existe sur l'amygdale droite un petit exsudat blanchâtre, arrondi, de la taille d'une lentille, ne se détachant pas de l'amygdale, ferme, adhérent et paraissant reposer sur une ulcération.

La langue est humide, rose. A la pointe de la langue, on voit deux petites ulcérations d'aspect aphteux, de couleur blanchâtre, un peu douloureuses. Il n'y a pas d'hémorragie gingivale ou labiale.

Les lèvres sont sèches, fendillées, couvertes de croûtes fines.

Il n'y a presque pas de trismus. Il existe dès le pre-

mier jour une adénopathie sous-maxillaire, bilatérale, avec empâtement douloureux, dur.

On pratique un examen direct de l'exsudat sur frot-tis et des cultures sur sérum et sur gélose, à partir d'ensemencements de la gorge et du nez. Tous ces examens ne montrent que des coccis banaux, aucun bacille Gram positif, d'abondantes colonies d'un bacille Gram négatif, vraisemblablement saprophy-tique, qui n'a pu être identifié, une des cultures s'étant trouvée accidentellement perdue.

Une hémoculture s'est montrée négative, ainsi que ses repiquages ultérieurs.

Dans ces conditions, en présence d'un syndrome assez obscur, un examen de sang est pratiqué dont les résultats sont les suivants :

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Globules rouges par mm <sup>3</sup> .....                                       | 4.060.000 |
| Globules blancs .....                                                           | 1.000     |
| se répartissant ainsi :                                                         |           |
| Lymphocytes p. 100.....                                                         | 27        |
| Moyens mononucléaires p. 100..                                                  | 50        |
| Grands mononucléaires p. 100..                                                  | 20        |
| Grands lymphocytes à proto-<br>plasma basophile p. 100.....                     | 1         |
| Polynucléaires basophies p. 100.                                                | 1         |
| Polynucléaires à granulations<br>neutrophiles et noyau peu lobé<br>p. 100 ..... | 1         |

Il a été difficile de pouvoir trouver sur les lames les cent leucocytes nécessaires à ce pourcentage.

Les plaquettes sanguines qui n'ont pas été numérées paraissaient en nombre normal.

Le diagnostique d'angine agranulocytaire a été porté et l'évolution n'a pas tardé à confirmer la gravité du pronostic. Alors que, localement, l'angine se modifie peu, restant surtout œdémateuse et erythémateuse, l'aspect de la malade est celui d'une septicémie grave.

Dans les derniers jours est apparue une petite ulcération de l'amygdale gauche couverte d'une fausse membrane grisâtre.

Au dixième jour de la maladie, on pratique une transfusion de 140 cc. de sang pur fourni par une donneuse du groupe 4. Dans la soirée, la malade déjà extrêmement faible, est prise de frissons ; la température s'élève à 41°2, température qui persiste toute la journée du lendemain.

Décès le 21 mars 1930.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

#### OBSERVATION 18

*Un cas de leucémie à cellules indifférenciées  
et à évolution suraiguë  
observée chez un tuberculeux pulmonaire  
traité par les sels d'or  
(N. COSTE)*

X..., trente-sept ans, est atteint de tuberculose pulmonaire diagnostiquée au début de décembre 1933. Une radiographie faite à cette date montre l'existence dans le lobe supérieur du poumon droit d'une cavité

de dimension moyenne. Le reste des champs pulmonaires paraît intact. L'expectoration est baccillifère.

Ce malade est traité en ville par des injections intra-veineuses de thiosulfate double d'or et de sodium. Il en reçoit 3 grammes en tout à raison de deux injections par semaine. Les doses injectées sont d'abord de 0 gr. 10, puis de 0 gr. 25. Les deux dernières injections sont de 0 gr. 50.

L'aurothérapie bien supportée au début déclanche après la dernière injection des accidents d'intolérance.

C'est pour ces raisons que le malade est envoyé à l'hôpital Cochin. L'examen pratiqué quelques heures après son admission met en évidence :

1° Une éruption purpurique siégeant sur le tronc, l'abdomen et les membres, éruption faite de pétéchies et de taches plus volumineuses ;

2° Une érythrodermie desquamative de la face ;

3° Une stomatite et une angine diffuse, accompagnée de troubles fonctionnels ;

4° Une température de 40° ;

5° Le foie et la rate paraissent de dimension normale.

Devant ce tableau on porte le diagnostic de syndrome agranulocytaire probable. On décide de faire un examen hématologique complet le lendemain matin.

Pendant la nuit, le malade présente une agitation intense, et une hémorragie intestinale abondante.

Le lendemain à 9 heures son état est des plus graves.

Un prélèvement de sang à la pipette est impossible.

On peut seulement faire un étalement sur lame. Le malade meurt quelques minutes après.

L'examen de la lame de sang montre à notre étonnement un très grand nombre d'éléments blancs, en moyenne de quatre à huit par champ microscopique.

A côté de gros mononucléaires que l'on ne peut classer, car le protoplasme a disparu, on constate un grand nombre de cellules-souches typiques. Voici les résultats de l'hémogramme :

|                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| Cellules indifférenciées .....                                          | 38  |
| Cellules illisibles, paraissant se rapprocher des cellules souches..... | 28  |
| Monocytes.....                                                          | 19  |
| Lymphocytes .....                                                       | 5   |
| Cellules de Türk .....                                                  | 6   |
| Myélocytes neutrophiles .....                                           | 2   |
| Cellule de Rieder.....                                                  | 1   |
| Polynucléaire neutrophile .....                                         | 1   |
| Polynucléaire éosinophile .....                                         | 0,5 |
| Hématies nucléées.....                                                  | 1 % |
| Nombreux amas de plaquettes.                                            |     |

L'autopsie est pratiquée vingt-quatre heures après la mort.

On trouve des suffusions hémorragiques sous-muqueuses, à la surface de l'estomac et du cæcum et de nombreux ganglions mésentériques et périgastriques augmentés de volumes, cyanotiques et mous.

Le foie pèse 2 g. 300 ; il a une coloration ardoisée.

La rate a la même teinte. Elle pèse 265 grammes.

Les reins, le cœur sont normaux.

Au niveau des poumons, outre la cavité du lobe supérieur droit, on ne constate qu'une splénisation banale des bases.

La moelle osseuse prélevée à l'intérieur d'une côte est rouge violacée, très humide. Sur des frottis on y trouve de très nombreuses cellules-souches typiques et aussi des myélocytes éosinophiles ; des hématies nucléées, des mégacaryocytes.

*Examen histologique.* — Les poumons sont le siège d'alvéolite œdémateuse. Il n'y a pas de lésions traduisant une dissémination de l'infection tuberculeuse.

Au niveau des reins : lésions de néphrite aiguë, portant sur les glomérules et des tubes contournés.

Certaines artérioles du rein sont bourrées d'éléments blancs que l'examen à un fort grossissement fait interpréter comme des cellules indifférenciées avec leur gros noyau excentrique et leur protoplasme très réduit.

Le foie est normal.

La rate ne présente pas de follicules tuberculeux.

Autour des corpuscules de MALPIGHI, outre les lymphocytes et les macrophages, on trouve de grosses cellules à gros noyau. Certains vaisseaux spléniques contiennent de nombreux éléments blancs, ressemblant à ceux qu'on trouve dans les capillaires des autres viscères.

Au niveau des ganglions, il existe quelques follicules tuberculeux anciens. La trame ganglionnaire est constituée de lymphocytes et de mononucléaires à gros

noyau. L'aspect des vaisseaux est identique à celui des viscères précédemment étudiés.

#### OBSERVATIONS 19, 20, 21

*Accidents biotropiques dus à l'or. Réactions focales*  
*Bronchite aurique*

(MM. F. COSTE, J. FORESTIER et J. BOURDERON)

#### OBSERVATION 19

Mme B..., soixante-neuf ans. Depuis 1929, polyarthrite inflammatoire ayant débuté brusquement par un gonflement chaud et douloureux des genoux et ayant intéressé successivement les épaules, les coudes, les poignets, les articulations métacarpophalangiennes et phalangiennes proximales, les chevilles, les orteils, la sternoclaviculaire droite. Actuellement, tableau d'un rhumatisme déformant, avec important élément synovial. Pas d'antécédents personnels notables. Père mort à trente-neuf ans, peut-être de tuberculose pulmonaire.

Réactions sanguines de la syphilis, négatives. Réaction de sédimentation (Westergren) : 67-100-125. Résorcine : 44. Importantes lésions osseuses sur la radiographie des mains (décalcification, irrégularités, usure des contours, fusions épiphysaires).

0 gr. 05 de crisalbine, puis 2 gr. 50 de solganal B., en solution aqueuse sont injectés, sans réaction locale ni générale, du 21 décembre 1931 au 29 février 1932. A ce moment on arrête le traitement en raison d'une bronchite. L'amélioration articulaire était déjà consi-

dérable, la réaction sanguine avait baissé (46-71-122), ainsi que la résorcine (35). La malade disparaît de la consultation et ne revient nous voir que le 2 mai, remarquablement améliorée, mais recommençant à souffrir un peu depuis un mois. Ses arthropathies ont fondu, la réaction sanguine est à 13-29-80. La résorcine à 39. Comme on lui reproche son absence prolongée, elle nous apprend que la bronchite survenue à la fin de la cure aurique a pris rapidement une intensité alarmante. Elle a dû entrer à l'hôpital de la ville où elle habite. Pendant plusieurs jours elle a présenté une fièvre très élevée, une toux incessante, une expectoration mousseuse très abondante, et est restée, nous dit-elle « entre la vie et la mort ». Elle est aujourd'hui complètement guérie, elle ne crache plus. L'auscultation est muette. La radioscopie montre des hiles élargis et un assombrissement léger et diffus de la partie inférieure du champ pulmonaire gauche. Le médecin de l'hôpital où elle a été soignée répond à notre lettre qu'il s'est bien agi d'une broncho-pneumonie ou d'une congestion pulmonaire du côté gauche.

#### OBSERVATION 20

Mme Hof..., soixante-cinq ans. Depuis quatre ans et demi, polyarthrite, chronique progressive, à type de rhumatisme déformant. « Grippe infectieuse » avec pneumonie, il y a vingt-sept ans. « Paratyphoïde » il y a huit ans (sans hémoculture ni sérodiagnostic), au cours de laquelle elle paraît bien avoir eu une hém-

ptysie. Tousseuse habituelle. Sa fille a eu une « pneumonie » l'an dernier. Elle-même se présente très amaigrie, dans un état presque cachectique, avec des arthropathies fort douloureuses, entraînant une impotence prononcée.

La radioscopie ne montre que des hiles chargés. Réaction de sédimentation : 13-30-84.

~ Pas de fièvre.

Traitement par le soganal B en solution aqueuse.

Du 15 janvier au 1<sup>er</sup> mars 1932, cette malade reçoit 2 gr. 40. Elle traverse une phase de réactions focales intenses et pénibles, puis une amélioration notable se dessine. Mais, le 2 mars (lendemain de la dernière injection de 0 gr. 25), la température s'élève brusquement à 38°9. Le lendemain et le surlendemain, elle se tient autour de 39°, puis, après un crochet à 38°9, remonte à 39°8, puis 40°. Malaise général, pas de troubles fonctionnels caractérisés. A l'auscultation, le 7 mars, nous trouvons un souffle tubaire presque sans râles à la partie moyenne et au sommet du poumon droit (les signes sont surtout suspendus). Le malade ne crache pas. Du 8 au 11 mars, défervescence rapide, de 40° à 37°, puis apyrexie définitive. Cet épisode a donc duré neuf jours exactement. Trois semaines plus tard, nouvelle période fébrile, du 27 au 31 mars : la température monte à 39° une seule fois. Il a pu s'agir d'un épisode gastro-entéritique.

Depuis lors, la malade est en parfait état. Elle est pratiquement guérie de sa polyarthrite, qui a véritablement fondu et dont ne subsistent que les séquelles

osseuses (déformations, d'ailleurs importantes, craquements). Elle ne souffre plus. Le 25 avril 1932, elle conservait une rudesse respiratoire du sommet droit et, radioscopiquement, on constatait une fine bande transversale de scissurite interlobaire. Elle a beaucoup engraisé et tousse sensiblement moins qu'avant le traitement aurique.

#### OBSERVATION 21

Fou..., cinquante-sept ans. Depuis 1922, polyarthrite non fébrile à localisations non symétriques, sans les désaxations habituelles du rhumatisme déformant, mais portant sur la plupart des jointures. Il s'agit d'arthropathies très sévères avec de grosses lésions osseuses et d'importants gonflements synoviaux. On note de l'acrocyanose, de l'hyperhydrose des extrémités, une nodosité rétro-olécranienne, un minuscule tophus auriculaire.

*Antécédents* : A eu quelques années avant sa polyarthrite, des troubles gastro-intestinaux, et peut-être de la pyurie. En 1926, une éruption de psoriasis, assez fugace. Sinusite maxillaire en 1925. Actuellement, pyorrhée très importante, nombreuses caries dentaires.

Il s'agit d'un grand infirme qui se traîne avec des béquilles, a considérablement maigri, vit d'aspirine, etc... Les examens biologiques ne fournissent aucun renseignement utilisable pour le diagnostic étiologique.

A partir du 18 février 1932, traitement assez énergique par l'aurothioglucose en solution aqueuse. Do-

ses : 0 gr. 05, 0 gr. 10, 0 gr. 25, 0 gr. 50, puis régulièrement chaque semaine une injection de 0 gr. 25 et une de 0 gr. 50 (on a d'ailleurs bientôt réduit ces quantités en raison de vives réactions focales et l'on a plus par la suite dépassé 0 gr. 25 par piqure). Une quantité totale de 3 grammes a été atteinte. Or, vers le milieu de ce traitement, le malade s'est mis à expectorer des crachats purulents « comme s'il devenait phthisique ». Malheureusement, traité en province, nous n'avons pu l'examiner à ce moment et, lorsque nous l'avons ausculté à la fin de sa cure, ces phénomènes ayant presque disparu, nous n'avons rien constaté d'anormal. Sa polyarthrite commençait à s'améliorer, lorsque, huit jours après la dernière injection, la température monte à 39°, sans symptômes particuliers. Nous pensons à une grippe aurique et ce qui nous frappe le plus à ce moment c'est une extraordinaire amélioration de la polyarthrite, une quasi-guérison avec disparition de la plupart des tuméfactions synoviales et sédation des douleurs jusque-là très vives. L'examen hématologique montre une formule sanguine presque normale, avec seulement un peu de polynucléose et d'anémie.

Trois jours plus tard, la température s'étant établie en plateau à 40°, nous retrouvons le malade sensiblement plus fatigué. Il est oppressé, a une petite toux sèche. L'examen attentif décèle un foyer encore peu net de condensation à la partie moyenne du poumon droit : submatité, souffle tubaire voilé, sans râles. Une émoculture pousse abondamment en pneumocoque.

La maladie a évolué pendant huit jours encore, avec une température en plateau entre 40° et 41°, des signes physiques inchangés, sans râles ni expectoration, et s'est terminé par la mort.

Il faut noter qu'avec les injections d'or, ce malade, à notre demande, s'était prêté à une désinfection complète de la bouche qu'il avait dans un état déplorable. Onze extractions dentaires avaient été pratiquées en deux mois et demi, et le traitement aurique avait été commencé quinze jours après la dernière avulsion. Nous ne pensons pas que ces interventions bucco-dentaires aient joué un rôle dans l'ensemencement du poumon, la question pouvait cependant être posée. Il est beaucoup plus probable que nous nous sommes trouvés simplement devant un nouvel exemple, particulièrement grave, d'infection aiguë broncho-pulmonaire favorisée dans son apparition par le traitement aurique.



## CONCLUSIONS

I. — Les accidents des sels d'or ont été observés dès le début de l'emploi de ceux-ci ; ils ont été, d'emblée, l'objet de discussions se rapportant, soit à leur nature, soit à leur aspect clinique, soit surtout à leur gravité réelle.

II. — L'étude de la constitution chimique des sels d'or révèle leur parenté, leur teneur réelle en substance active, la combinaison presque systématique faite par les chimistes du soufre et de l'or. Elle ne nous éclaire pas sur les accidents que déclenchent les sels d'or.

III. — Cliniquement, les accidents des sels d'or n'ont pas d'individualité, ce sont les mêmes accidents que les auteurs observent à la suite de l'emploi de tous les médicaments chimiques et de quelques médicaments biologiques. Les accidents, sauf exception, sont de pronostic bénin.

IV. — Un groupe de ces accidents doit être isolé au point de vue pratique, c'est le groupe des accidents sanguins. Ils ne sont pas propres aux sels d'or, mais ils semblent plus fréquents qu'après l'emploi de n'importe quelle autre substance. Ils sont particulièrement graves. Ils sont le facteur essentiel qui, actuellement, fait hésiter à employer ces médicaments.

V. — La pathogénie de ces accidents n'est pas univoque :

- a) Certains de ceux-ci sont des faits d'intoxication.
- b) Quelques-uns sont des faits de biotropisme.
- c) L'intolérance semble jouer le rôle principal dans un très grand nombre de cas.
- d) Ces différentes modalités pathogéniques peuvent s'associer.

VI. — Le meilleur moyen prophylactique susceptible d'être dirigé contre ces accidents est encore la surveillance attentive du malade qui permettra d'éviter les intoxications par addition et d'éliminer avant tout traitement les sujets « à terrain sensible ».

VII. — Les moyens curatifs restent médiocres, mais si on agit prudemment les accidents observés ont, sauf exception, tendance spontanée à guérir.

VIII. — Les cas malheureux ne sont pas niables, ils sont à mettre en balance avec les effets heureux que l'on peut obtenir du traitement par les sels d'or.

---

*Vu* : LE DOYEN :

G. ROUSSY.

*Vu* : LE PRÉSIDENT :

LOEPER.

*Vu et permis d'imprimer :*

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :

CHARLETY

## CHAPITRE IX

### BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch.), COSTE (F.) et CAHEN (R.). — A propos des désordres hématologiques provoqués par les sels d'or (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 22 avril 1932, p. 547).
- ALAJOUANINE (Th.), MAURIC (G.) et FAUVERT (R.). — Deux cas de polynévrites sensitives apparus au cours d'un traitement par les sels d'or (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 février 1934, p. 128).
- ALBEAUX-FERNET (M.). — Accidents de la médication par l'or (*Science médicale pratique*, 1<sup>er</sup> et 15 avril 1934).
- AMEUILLE (P.) et HINAULT (V.). — Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire et leur traitement (*Paris Médical*, 9 janvier 1932).
- AMEUILLE (P.) et BRAILLON. — Sept cas de syndromes agranulocytaires auriques (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 9 déc. 1932, p. 1627).
- AMEUILLE (P.), KUDELSKI (Ch.) et JOSEPH (R.). — Alécie hémorragie d'apparition retardée, observée au cours d'un traitement par la crisalbine (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1<sup>er</sup> déc. 1933, p. 1428).

- AMODEO (A.). — Stomatita aurica (*La Stomatologia*, sept. 1928, n° 9, p. 1004).
- ARMAND-DELILLE, GAVOIS et BAYLE. — Intoxication aurique grave (*Rev. Franç. de Pédiatrie*, n° 1, t. ix, 1933).
- ARMAND-DELILLE et BAYLE (V.). — Intoxication aurique (*Soc. de Pédiatrie*, 20 déc. 1932).
- ASDERY (H.). — Les aurides biotropiques (*Paris-Médical*, 21 janvier 1933, n° 3, et *Thèse Paris*, 1933 (Vega)).
- AUBIN et LEMAITRE. — Un cas de stomatite et laryngite auriques (*Ann. d'Oto-Rhino-Laryngol.*, n° 6, juin 1933).
- BERNARD (Et.) et ROSSIER (A.). — Sur la néphrite par les sels d'or (*Paris Médical*, 6 janvier 1934, p. 28).
- BERNARD (Léon). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or et de sodium (*Paris Médical*, 7 janvier 1933, p. 22).
- BERNARD (Léon), BLANCHY (M<sup>me</sup>), MAYER (Ch.) et MALLARMÉ. — Trois cas de pigmentation cutanée spéciale consécutive à la chrysothérapie (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 7 juill. 1933, p. 1051).
- BONAFÉ et AZAM. — Ictère et aurothérapie (*Bull. méd. de la station d'Hauteville*, juil. 1929).
- BONAFÉ et POULAIN. — La laryngite œdémateuse au cours de l'aurothérapie (*Hauteville Médical*, déc. 1932).
- BOUCHER (Marcel). — Accidents hématologiques de la chimiothérapie (*Thèse Paris*, janvier 1933).
- BOURGEOIS (P.), COURTOIS (J.), PORCHER (M<sup>me</sup>) et GIRAUD (J.-Ch.). — Néphropathie atypique avec albuminurie massive au cours de la

- chrysothérapie (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1933, p. 1048).
- BRAILLON (J.). — Agranulocytose et ictère grave au cours de l'aurothérapie. Agranulocytose au cours de l'aurothérapie. Guérison. Reprise de l'aurothérapie sans incident (*Soc. fr. d'Hémat.*, 5 fév. 1934).
- CHAVANI et BOURDILLON. — Polyradiculite sensitive récidivante provoquée par des injections de sels d'or (*Soc. de Neurol.*, 16 déc. 1933).
- CODVELLE (F.) et SOHIER (R.). — Scarlatine biotropique après injection de sels d'or (Discussion F. Coste et Netter) (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1<sup>er</sup> juil. 1932, p. 1164).
- CORDIER, CROIZET et GRIFFON. — Sur une forme d'amylose rapide après chrysothérapie (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 20 oct. 1929).
- COSTE (F.), FORESTIER (J.) et BOURGEOIS (J.). — Accidents biotropiques dus à l'or. Réactions focales. Bronchite aurique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1<sup>er</sup> juil. 1932, p. 1171).
- COSTE (M.), présenté par M. AMEUILLE. — Un cas de leucomie à cellules indifférenciées et à évolution suraiguë observée chez un tuberculeux pulmonaire traité par les sels d'or (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 mars 1934).
- DRIVER et WELLER. — Les accidents d'origine aurique, rapport d'un cas mortel (*Archives of Dermatology and Syphilology*, janv. 1931).
- DUCASTEL (J.) et DEBROISE (G.). — Aurides ulcérieuses de la muqueuse buccale (*Arch. Hospital.*, juil. 1933, p. 209).
- DUFOUR, VACHON et BRUN. — Série récente d'accidents

du à la chrysothérapie (*Journal de Médecine de Lyon*, 5 avril 1933, p. 224).

DUMAREST (F.). — Ictère et aurothérapie (*Bull. méd. de la station d'Hauteville-Lompnès*, juillet 1929).

DUMAREST (F.). — Foie et chrysothérapie (*Hauteville Médical*, juil. 1930).

DUMAREST (F.), LEBŒUF (F.), THIERS (H.) et MOLLARD. — Les troubles hépatiques chez les tuberculeux traités par les sels d'or (*Paris Médical*, 14 janvier 1933, p. 33).

DUMAREST (F.), MOLLARD (H.) PAVIE (P.). — Les modifications de la formule sanguine au cours de l'aurothérapie (*Compte rendu Soc. de Biologie*, 30 juin 1931, p. 794).

DUMAREST (F.), MOLLARD (H.), PAVIE (P.) et LEFÈVRE. — L'insuffisance hépatique légère ou latente dans la symptomatologie et l'évolution de la tuberculose pulmonaire (*Hauteville Médical*, mai 1932).

DUMAREST (F.), MOLLARD (H.), PAVIE (P.) et LEFÈVRE (P.). — A propos des accidents et des résultats de la chrysothérapie dans la tuberculose pulmonaire (*L'Avenir Médical*, n° 9, nov. 1931, p. 263).

EICHHORN. — Un cas de psoriasis traité par les sels d'or (triphthal). Mort par œdème pulmonaire aigu à l'occasion d'une érythrodermie généralisée (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 15 janvier 1933).

FAUVERT (R.). — Chimiothérapie et cellule hépatique (*Gaz. méd. de France*, 15 oct. 1933, p. 739).

FERRER (J.) et ROVISA. — Purpura hémorragique apparu au cours d'un traitement aurothérapique (*Tuberculosis*, nov.-déc. 1932, p. 85).

- FLANDIN (Ch.), ESCALIER (A.), SASSIER (P.) et JOLY (F.).  
Un cas d'agranulocytose mortelle par intolérance à l'or chez un tuberculeux pulmonaire (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 28 avril 1933, p. 556).
- FOURCADE (J.). — Les accidents thérapeutiques de la chrysothérapie dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (*Thèse Montpellier*, 1931).
- FOURNIER et BOLTANSKI. — Stomatite aurique (*Revue de Stomat.*, déc. 1926).
- GARDERET. — Contribution à l'étude des accidents cutanés de l'aurothérapie (*Thèse Paris*, 1931).
- GATÉ (J.) THIERS (H.) et CUILLERET. (P.) — Le rôle de la sensibilisation médicamenteuse dans les ictères parathérapeutiques (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 mai 1932).
- GATÉ. — Accidents cutanés et muqueux de l'aurothérapie (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon* 12 mars 1929).  
— Toxidermie à forme d'hydroa buccal, vraisemblablement consécutive à un traitement par la sanocrysine (*Lyon Médical*, 12 sept. 1926, p. 299).
- GIAUNI (G.). — La néphrite hémorragique d'origine aurique (*Gaz. d'Osp.*, 27 mars 1932, p. 388).
- GOUGEROT (H.). — Erythrodermie aurique ; guérison d'un lupus érythémateux (*Soc. franç. de Dermat. et Syphil.*, 14 déce. 1933).
- GOUGEROT et BOUCHER. — Evolution en deux temps d'une érythrodermie aurique, et localisation en deux régions prédisposées par la lumière (au décolleté) et par d'anciennes éruptions médicamenteuses aux membres inférieurs

(*Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, 38; 1467, déc. 1931).

GOUGEROT et BOUCHER. — Evolution en deux temps d'une érythrodermie aurique et localisation en deux régions prédisposées; par la lumière (au décolleté) et par d'anciennes éruptions médicamenteuses (aux membres inférieurs) (*Arch. Dermato-Syphil. de la Clin. de Saint-Louis*, sept. 1932).

GOUGEROT (H.), BLUM (P.) et DESGREZ (Ch.). — Tatuage par l'or (*Arch. Dermato-Syphil. de la Clin. de Saint-Louis*, sept. 1932).

GOUGEROT (H.), BLUM (P.) et DUREL (P.). — Lichens corné, verruqueux et pigmenté, lichen spinulosus, lichen plan et pigmenté post-auriques (*Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syph.*, 9 février 1933, n° 261).

GOUGEROT (H.) et BURNIER. — Erythrodermie kératodermique palmaire bilatérale à la suite d'injections de sels d'or (*Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, 36 : 64-67, février 1929).

GOUGEROT (H.), BURNIER et COHEN (T.). — Erythrodermie généralisée après 14 injections locales d'un centigramme de sels d'or (*Arch. Dermato-Syphil. de la Clin. de Saint-Louis*, septembre 1932).

GOUGEROT (H.), BURNIER, COHEN (R.) et PATTE. — Erythrodermie aurique précoce dès le 11<sup>e</sup> jour (*Arch. Dermato-Syphil. de la Clin. de Saint-Louis*, sept. 1932).

GOUGEROT (H.) et CARTEAUD (A.). — Erythrodermie aurique d'apparition précoce. Action curative sur le lupus érythémateux d'une dose très faible (*Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, 37 : 1171-1173, nov. 1930).

- GOUGEROT (H.) et CARTEAUD (A.). — Pigmentation réticulée survenue après une érythrodermie aurique (*Bull. Soc. de Dermat. et Syph.*, 38 : 47, janvier 1931).
- GOUGERO (H.) et CARTEAUD (A.). — Pigmentation réticulée après érythrodermie aurique (*Arch. Dermato-Syphil. de la Clin. de Saint-Louis*, sept. 1932).
- GOUGEROT (H.), CARTEAUD (A.) et IGLESIAS. — Erythrodermie précoce (*Archives Dermato-Syphil. de l'Hôp. Saint-Louis*, juin 1931).
- GOUGEROT (H.) et COHEN (R.). — Eczémas auriques (*Arch. Dermato-Syph. de la Clin. de Saint-Louis*, sept. 1932).
- GOUGEROT (H.), COHEN (R.) et PATTE. — Erythrodermie aurique précoce dès le 11<sup>e</sup> jours (*Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, 39 : 165-166, janv. 1932).
- GOUGEROT (H.), COHEN et UHRY (P.). — Anaphylaxie à l'or (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, 36 : 366-372, avril 1929).
- GOUGEROT (H.) et IGLESIAS (A.-P.). — Un nouveau cas d'érythrodermie toxique aurique précoce au huitième jour (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, 37 : 1273, déc. 1930).
- GOUGEROT (H.) et SARAZIN (J.). — Toxicodermie aurique minima ; simple desquamation des pieds et des mains sans érythème visible (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, 38 : 1466, déc. 1931).
- GOUGEROT (H.) et SARAZIN (J.). — Toxidermie aurique minima simple ; desquamation des pieds et des mains sans érythème visible (*Arch. Dermato-Syphil. de la Clin. de Saint-Louis*, sept. 1932).

- GOUGEROT (H.) et WEILL (Jean). — Les accidents cutanés de la médication par l'or (*La Science Méd. Prat.*, n° 1, 1<sup>er</sup> janvier 1931).
- HANNA (Eluzor). — Contribution à l'étude de la prévention et au traitement des accidents de l'aurothérapie (*Thèse Paris*, 1931).
- HINAULT (V) et MOLLARD (H.). — Le traitement aurique de la tuberculose (Vigot, Paris, 1934).
- HUGUENIN (R.), LIBERSON (M.) et DUPONT (Y.). — La chrysothérapie des adénopathies tuberculeuses (*Presse Médicale* n° 45 6 juin 1933, p. 833).
- JACOB (P.) et DOUADY. — Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 mai 1930, p. 798).
- JACOB (P.). — Polynévrite aurique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 16 février 1934).
- JACQUELIN (A.) et ANIC (A.-A.). — Sur un nouveau cas d'agranulocytose post-chrysothérapique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 22 avril 1933, p. 539).
- JAUNEAU (R.). — Les accidents de la médication aurique. Leur polymorphisme (*Thèse Paris*, 1931, Jouve).
- JULLIEN (M.). — Aleucie hémorragique d'origine aurique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 2 fév. 1934).
- JULLIEN et MOLLARD. — Les échecs de la chrysothérapie. Traitements insuffisants et auro-résistance (*Gaz. méd. de France* 15 janv. 1933).
- LAPORTE (A.). — Manifestations cutanées d'allures infectieuses consécutives aux injections de sels d'or (*Bull. Méd.*, n° 30, 30 sept. 1933).

- LE BARN (R.) et HAMON (L.). — A propos du traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or (*Gaz. Méd. de France*, 15 déc. 1930).
- LEBEUF (F.) et MOLLARD (H.). — Les aurides muqueuses et cutanées (*Presse Médicale*, n° 74, 13 sept. 1930, p. 1239).
- LEBEUF (F.) et MOLLARD (H.). — Morphologie des aurides (*Annales de Dermat. et de Syphil.*, t. II, n° 2, fév. 1931).
- LORTAT-JACOB et JAIME. — Erythrodermie aurique (*Bulletin de la Soc. franç. de Dermat. et Syphil.*, fév. 1931, p. 169).
- MILIAN (G.). — Erythème et eczéma au cours d'un traitement par la crisalbine (*Paris Médical*, n° 14, 22 avril 1933).
- MOOLGAARD (H.). — Chimiotherapy of tuberculosis (Copenhague, 1926).
- MOLINE (R.). — Les accidents cutanés des barbituriques (*Science Médic. pratique*, 1<sup>er</sup> janv. 1934).
- MOLLARD (H.). — Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (*Baillière*, Paris, 1929).
- Les sels d'or en suspension huileuse dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (*La Presse Médicale*, n° 20, 10 mars 1934, p. 395).
- PAVIE (P.) et MOLLARD (H.). — Modifications de la formule leucocytaire au cours des accidents du traitement aurique (*Lyon Médical*, 16 oct. 1932, p. 405).
- PAVIE (P.), MOLLARD (H.) et LEFÈVRE (P.). — Etudes des modifications sanguines au cours de la chimiothérapie par les composés auriques (*Revue de la Tuberculose*, t. XIII, n° 8, oct. 1932).

- RAIMBAULT. — Les accidents buccaux de l'aurothérapie (*Rev. de Stomatologie*, 35<sup>e</sup> année, n° 3, mars 1933), p. 144).
- ROUBIER (Ch.) et SAVOYE (J.). — L'ictère sanocryzien (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 octobre 1928, p. 511).
- SABRAZES (J.). — L'érythème desquamatif récidivant de l'aurothérapie (*Gaz. Hebdom. des Sciences méd.*, n° 24, 12 juin 1932).
- SALLES (P.) et BRAILLON (J.). — Néphrite aurique et amylose (*Revue de la Tuberculose*, mars 1933, p. 292).
- SIDI (E.). — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie (*Thèse Paris*, 1932).
- STEFANESCO (V.). — Contribution à l'étude de la toxicologie de l'or (*Thèse de Doctorat en Pharmacie*. Paris, 1933).
- TOURAINE. — Lichens' polymorphes post-auriques (*Soc. franç. de Dermat. et Syphil.*, 8 février 1934).
- TRUC et ARNAL. — Urémie nerveuse chez un tuberculeux traité par les sels d'or (*Arch. Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, août 1932, p. 510).
- TZANCK (A.). — Immunité, intolérance, biophylaxie (*Masson*, Paris, 1932).
- TZANCK (A.) et COTTET (J.). — Les intolérances rénales (*La Presse Médicale*, n° 21, 14 mars 1934, p. 415).
- TZANCK (A.), PAULIAT (J.) et KLOTZ (H.-P.). — Un cas de polynévrite et d'érythrodermie aurique (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 mars 1934).
- TZANCK, SIDI (E.) et KLOTZ (H.-P.). — Les intolérances

articulaires (*Sem. des Hôp. de Paris*, 15, n° 34).

VIGNATI (J.), HRADISTE (Ch.) et SKALAK (V.). — L'hyposulfite de soude contre les accidents de la chrysothérapie (*Presse Médicale*, n° 11, 7 fév. 1934, p. 213).

PASTEUR VALLERY-RADOT, GILBRIN (E.) et M<sup>lle</sup> GAUTHIERS-VILLARS (P.). — Mode d'élimination du métal dans les néphrites expérimentales par les sels d'or (*Presse Médicale*, p. 1927, 1933).

VIGNES (P.) et BELLEY. — Les accidents cutanéomucueux de la thérapeutique par les sels d'or (*Marseille Méd.*, 25 mai 1932, p. 687).

WEILL (J.). — Les accidents cutanés de la chrysothérapie (*L'Art Médical*, n° 160, 30 avril 1933).

WEIL (P.-E.). — Le grand purpura hémorragique d'origine aurique (*Paris-Médical*, 1<sup>er</sup> août 1931, p. 102).

WEIL (P.-E.) et BOUSSER. — Trois nouveaux cas d'accidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie (*Le Sang*, n° 7, 1932, p. 801).  
— Les états hémorragiques post-auriques (*Le Sang*, n° 8, 1932).





